

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1895

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 27 juin 1895, à 1 heure

Par AD. DUTOURNIER

Né à Bayonne, le 26 octobre 1867

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Membre correspondant de la Société Anatomique

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

DIABÈTE BRONZÉ

Président : M. CORNIL, professeur.

Juges : MM. GUYON, professeur.

HUMBERT,
NETTER, } *agregés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2.

—
1895

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1895

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 27 juin 1895, à 1 heure

Par AD. DUTOURNIER

Né à Bayonne, le 26 octobre 1867

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Membre correspondant de la Société Anatomique

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

DIABÈTE BRONZÉ

Président : M. CORNIL, professeur.

Juges : MM. GUYON, professeur.

HUMBERT,

NETTER,

} *agréés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2.

1895

363

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M. BROUARDEL.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHEL.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie.....	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	STRAUS.
	{ SÉE (G.).
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
	{ BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	{ TARNIER.
	{ PINARD.

Professeurs honoraires : MM. SAPPEY, PAJOT et VERNEUIL

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ALBARRAN.	DELBET.	MARFAN.	REITTERER.
ANDRÉ.	FAUCONNIER.	MARIE.	RICARD.
BALLET.	GAUCHER.	MAYGRIER.	ROGER.
BAR.	GILBERT.	MENETRIER.	SCHWARTZ.
BRISAUD.	GLEYS.	NÉLATON.	SEBILEAU.
BRUN.	HEIM.	NETTER.	TUFFIER.
CHANTEMESSE.	JALAGUIER.	POIRIER, Chef des tra-	VARNIER.
CHARRIN.	LEJARS.	vaux anatomiques.	VILLEJEAN.
CHAUFFARD.	LETULLE.	QUÉNU.	WEISS.
DÉJÉRINE.			

Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

L'affection que nous nous proposons d'étudier a été découverte et décrite pour la première fois en 1882 par MM. Hanot et Chauffard, sous le nom de « cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré », dans un remarquable mémoire de la *Revue de Médecine* (1). Deux ans plus tard, M. Letulle (2), par l'exposé clinique de deux nouveaux cas, l'étude très détaillée des lésions anatomo-pathologiques, et une magistrale discussion pathogénique, vint puissamment contribuer à la connaissance de cette affection. En 1886, M. Hanot a l'occasion de pratiquer l'examen histologique d'un foie de diabétique, mort dans le service de M. Lucas-Championnière, et d'y retrouver des lésions, qui nous valent une nouvelle communication en collaboration avec M. Schachmann (3). MM. Brault et Gaillard (4) publient en 1888 un autre cas qui les entraîne à de très intéressantes considérations ; M. Barth (5) enfin présente à la Société anatomique dans la même année les principaux organes d'un malade mort de diabète, avec une pigmentation extrêmement accentuée de la peau et des viscères. Tels sont les premiers cas, les cas véritablement historiques, qui ont contribué à la notoriété d'une maladie dont les observations, très rares au début, commencent, depuis qu'elle est mieux connue, à se faire plus nombreuses. A ces cas, il convient cependant d'ajouter celui « un peu préhistorique » ainsi que le dit M. P. Marie, exhumé par M. Hanot des cliniques de Trousseau (6).

(1) HANOT et CHAUFFARD, *Rev. de Méd.*, 1882, p. 385.

(2) LETULLE, *Bullet. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1885, p. 406.

(3) HANOT et SCHACHMANN, *Arch. de Physiol.*, 1886, p. 56 (1^{er} semestre).

(4) BRAULT et GAILLARD, *Arch. de Méd.*, janv. 1888.

(5) BARTH, *Bulletin de la Soc. an.*, 1888, p. 560.

(6) TROUSSEAU, *Clin. méd.*, 2^e édition, t. II, p. 672.

Pour ce qui est des travaux plus récents, que nous avons également mis à contribution dans la confection de cette thèse, nous renvoyons à l'index bibliographique placé à la fin de l'ouvrage. Il est à remarquer que les travaux relatifs à cette question sont tous d'auteurs français. C'est à peine si Saundry, dans le *British Medical Journal*, signale l'existence de la cirrhose pigmentaire diabétique à propos d'une clinique qu'il consacre aux cirrhoses, et si, plus récemment, P. Palma en relate deux observations, très abrégées d'ailleurs et de valeur à peu près nulle.

Nous avons adopté le titre « diabète bronzé » donné pour la première fois par MM. Hanot et Schachmann parce qu'il semble celui dont l'acception est la plus large, et qu'il n'implique pas de notion pathogénique, ainsi qu'on pourrait peut-être le reprocher au nom sous lequel cette affection reçut le jour « cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré », ou à celui qu'on lui a aussi donné plus tard « cachexie pigmentaire dans le diabète sucré ».

Cette prudence est d'autant plus recommandable qu'un courant actuel d'opinions tend à renouveler complètement la conception de cet état morbide. C'est qu'en ces derniers temps on est entré dans l'étude de tout un groupe de maladies à lésions pigmentaires absolument comparables à celles du diabète bronzé (1), sans qu'il soit encore possible d'établir d'une façon certaine la relation qui existe entre elles. Bien que nous nous réservions d'émettre brièvement notre opinion à ce sujet, nous ne voulons dans cette courte monographie avoir en vue que le syndrome très net, toujours identique à lui-même dans son expression symptomatique et anatomo-pathologique, où il existe du diabète sucré et des lésions pigmentaires.

Nous avons été entraîné, à propos d'un malade qui présentait plus d'un symptôme commun à cette affection, à faire quelques

(1) Nous devons à l'amabilité de M. Toupet et de M. Henri Papillon, d'avoir pu observer des lésions de cirrhose pigmentaire absolument typiques, dans deux foies de malades qui n'avaient pas de diabète et dont l'un était tuberculeux.

recherches qui nous ont inspiré l'idée de grouper dans ce petit travail les différents éléments que nous avons trouvés épars. A défaut d'autre mérite, nous aurons celui de faire connaître toutes les observations parues jusqu'à ce jour. Nous devons même à la bienveillance de MM. Rendu et Triboulet, et à celle de notre excellent ami M. Henri Papillon, la faveur de livrer à la publicité deux observations inédites. Je les prie d'en agréer l'expression de ma reconnaissance.

Dans le cours de nos recherches, nous avons d'ailleurs trouvé auprès de tout le monde, maîtres et collègues, cette même bienveillance, dont nous avons été très touché. Nous devons une mention particulière dans nos remerciements à MM. Chauffart et Letulle, professeurs agrégés et médecins des hôpitaux, qui, soit à l'hôpital, soit au laboratoire, nous ont très aimablement accueilli, comme aussi à nos bons collègues et amis Auscher, Potier, de Massary et Boquel.

Avant d'aller plus loin dans le détail du sujet de notre thèse, il nous reste à remplir un devoir que nous dictent nos sentiments, bien plus que le vieil usage établi par la légitime reconnaissance des élèves. Au moment de quitter Paris pour aller exercer la profession dont ils nous ont appris la science et les devoirs, il est doux d'envoyer l'hommage public de nos remerciements à chacun de nos maîtres, et particulièrement à ceux que les fonctions d'interne nous ont permis de connaître et apprécier plus étroitement.

Pendant notre année d'internat provisoire, M. Léon Labbé a été notre premier maître : c'est chez lui que nous avons pu nous initier de la façon la plus active aux choses de la chirurgie ; son accueil paternel et bienveillant nous a laissé une profonde impression. Dans son service, nous avons eu l'occasion de connaître M. Michaux, qui se trouvait être son assistant, et qui par ses conseils et son ardeur au travail nous a été d'un très précieux secours.

M. Juhel-Renoy fut ensuite notre chef de service. Nous avons

goûté et admiré les qualités aimables et l'active intelligence de ce maître dont la mort survenue si prématurément a été une grande perte pour la science et pour ceux qui l'avaient connu.

Nous eûmes à la fin de cette année le bonheur d'être l'élève de M. Gilbert qui fut pour nous d'une bonté que nous n'oublierons pas. En plusieurs circonstances, nous avons eu l'occasion d'avoir recours à lui, c'est toujours avec une exceptionnelle affabilité qu'il nous a accueilli. Nous le prions d'en agréer une fois encore nos bien sincères remerciements.

Notre première année d'internat titulaire, passée dans le service de M. Benjamin Auger, est pleine de bons souvenirs.

L'année suivante M. Tennesson, à l'hôpital St-Louis, nous initia à la connaissance des maladies de la peau, avec cette ardeur entraînante qu'il met à toutes choses. Nous nous souviendrons avec grand plaisir de notre bon séjour auprès de lui.

M. Descroizilles, sous la direction duquel nous avons été ensuite à l'hôpital des Enfants-Malades, s'est montré le maître le plus bienveillant et le plus aimable qui se puisse concevoir. Son extraordinaire bonté lui vaut de la part de ses internes une vive et respectueuse affection, dont nous le prions d'agréer de notre part l'hommage très sincère.

C'est chez M. Bucquoy, à l'Hôtel-Dieu, que nous avons passé notre dernière année d'internat. Tour à tour externe et interne de son service, nous sommes tout imprégné des excellentes leçons cliniques que, jusqu'à l'heure de sa retraite des hôpitaux, le maître n'a cessé de prodiguer au lit du malade. En outre il a bien voulu nous honorer d'une amitié qu'il nous a témoignée à maintes reprises, et dont nous sommes justement fier. C'est donc avec une particulière émotion que nous le prions, à la fin de notre carrière d'étudiant qu'il a si longtemps dirigée, d'agréer l'assurance de nos sentiments très reconnaissants.

M. Audhoui a été notre dernier chef de service. Dans la courte période que nous avons été son interne, nous avons pu apprécier ses intéressants conseils et sa très aimable simplicité.

Nous voulons aussi adresser nos remerciements à M. Bonnaire, accoucheur des hôpitaux, qui nous a ouvert son service à l'Hôtel-Dieu et nous a permis d'y travailler.

Pendant notre externat nous avons été l'élève de M. Reclus et de M. de St-Germain. Nous leur adressons nos remerciements, ainsi qu'à nos autres maîtres dans les hôpitaux : MM. Babinski, P. Marie, Josias, Thibierge, Mathieu, Queyrat, Varnier.

Enfin nous adressons un tout particulier hommage de notre reconnaissance à MM. Roux et Metchnikoff, pour leur précieux enseignement à l'Institut Pasteur, où nous avons passé les moments les plus utiles et les plus intéressants de notre vie d'étudiant.

Que M. le professeur Cornil veuille aussi accepter l'expression de nos remerciements pour l'extrême bienveillance qu'il nous a accordée toutes les fois que nous avons eu recours à ses lumières, et pour la faveur qu'il nous a faite en acceptant la présidence de notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553820_0060

CHAPITRE PREMIER

Symptômes. — Marche. — Durée. — Terminaison.

Le diabète bronzé n'a pas toujours son début marqué par les mêmes circonstances ; c'est quelquefois à la suite d'incidents pathologiques très nets, survenant et évoluant à la façon d'une maladie aiguë, d'autres fois sans bruit et sournoisement, que se produisent ses premiers symptômes, qui très vite après arrivent à revêtir le même aspect dans tous les cas. Ces premiers symptômes sont ceux qui marquent si fréquemment le début de tout diabète, la polydipsie, avec son corollaire la polyurie, et la glycosurie. La polyphagie, relativement moins accusée, se constate plus rarement. Puis, avec une rapidité qui commence déjà à imprimer un cachet spécial à la maladie, surviennent un amaigrissement marqué, et un affaiblissement général, que des troubles digestifs fréquents (vomissements, dyspepsie, diarrhée) viennent accélérer.

Ces troubles digestifs peuvent être, dans certains cas, les premiers à apparaître, et constituer les vrais préliminaires de l'affection. Au lieu de débiter comme diabétiques, les malades semblent alors débiter comme hépatiques. On observe chez eux un grand dégoût pour la viande et les aliments gras ; du ballonnement épigastrique très pénible après les repas, des douleurs abdominales, quelquefois localisées à l'hypochondre droit, quelquefois généralisées, et se manifestant sous forme de coliques. La diarrhée se montre par crises, alternant avec des périodes de constipations, en même temps que les forces s'affaiblissent. C'est plus tard que se montrent les symptômes de diabète, ainsi qu'il résulte en particulier de la première observation de MM. Hanot et Chauffard, très minutieusement recueillie à ses débuts par M. Rendu.

D'autres fois les phénomènes initiaux sont plus inattendus et consistent en troubles de l'appareil respiratoire, tels qu'une bronchite, intense et longue, accompagnée ou non du syndrome de la grippe. Dans la convalescence de ces affections, surviennent du ballonnement du ventre, de l'œdème des membres inférieurs, et surtout cet affaiblissement général de tout l'organisme, qui reste la note dominante de l'affection, et semble l'indice qu'elle est constituée.

A une époque, toujours difficile à faire préciser par le malade, mais qui semble assez rapprochée de celle des premières manifestations du diabète, paraît le symptôme pathognomonique de l'affection : la mélanodermie. A ce moment la maladie a atteint sa période d'état.

A cette période, quatre grands symptômes constituent par leur réunion les points essentiels et les traits caractéristiques de l'affection qui nous occupe. Ce sont : 1^o le diabète, 2^o les troubles abdominaux parmi lesquels la cirrhose hépatique tient le premier rang, 3^o la pigmentation cutanée, 4^o une cachexie très rapide. Ils tiennent sous leur dépendance toute l'histoire des malades, et nous serviront de points de ralliement pour grouper dans un ordre logique la série de troubles qu'il est de règle d'observer chez eux.

Le diabète sucré s'observe avec son cortège plus ou moins complet de symptômes, sans être dans la grande majorité des cas d'une intensité extrême. La polyphagie en est la plus infidèle manifestation et en tous cas la moins accusée. On peut constater dans le début une exagération de la faim nécessitant quatre portions quotidiennes, mais ce n'est là qu'un phénomène passager, très vite interrompu par des troubles dyspeptiques. La polydipsie est beaucoup plus accusée : la quantité de liquide prise journellement est en moyenne de cinq à six litres ; le chiffre de dix litres donné dans l'observation de Trousseau n'a jamais été noté depuis. La polyurie existera également, proportionnelle à la quantité de liquide ingéré.

Les urines sont claires, de coloration ambrée, ne différant guère

de celle des diabétiques ordinaires ; exposées à l'air elles se décomposent assez rapidement, mais ne subissent pas d'altération de couleur. Leur densité reste dans le voisinage de 1.030. La quantité de sucre qu'elles renferment est de 200 à 300 grammes, et ne varie qu'en de faibles proportions, si l'on considère les malades à une même période de la maladie. A la lecture des observations on peut être, à première vue, frappé de l'écart qui existe entre certains chiffres notés ; mais cet écart n'est dû qu'à la variabilité du total glycosurique selon le degré d'évolution du mal, ainsi que nous aurons bientôt l'occasion de le dire. L'azoturie s'observe quelquefois, et quelquefois fait défaut, sans qu'il soit possible d'en comprendre la raison : on a trouvé jusqu'à 70 grammes d'urée dans le nychthémère. En général, on ne trouve pas d'albumine. On peut même dire que l'albuminurie ne constitue pas un symptôme, mais une complication du diabète bronzé, car il est possible, lorsqu'elle existe, de la rattacher à une affection distincte et évoluant concurremment, comme cela existe pour cette albuminurie observée chez le malade de MM. Fernet et Papillon et due, selon toute vraisemblance, à l'angine grave dont il était convalescent.

Existe-t-il du pigment dans ces urines ? Il est difficile de répondre d'une façon catégorique à cette question, parce qu'il n'a pas été entrepris, jusqu'à l'heure, d'investigations suffisantes. M. Auscher a essayé de combler ce desideratum, mais ses recherches ne lui ont fait déceler ni pigment ni mélanogène. Malheureusement l'expérience est isolée et n'a pas par elle-même de valeur incontestable, puisque le malade, dont il a examiné les urines, arrivé à ses deux derniers jours, n'avait plus les téguments aussi sombres que par le passé et que ses urines ne renfermaient plus de sucre.

C'est qu'en effet, avec les progrès de la maladie, les symptômes diabétiques subissent d'importantes modifications. Successivement on assiste à l'atténuation, et souvent à la disparition complète de chacun d'eux : la faim se calme très vite, puis la soif ; les urines deviennent rares, le sucre baisse peu à peu de

300 grammes à 80 grammes, à 30 grammes, et disparaît souvent dans les derniers jours. Le tableau se transforme de la sorte sans brusquerie, dans une lente progression ; tandis que souvent s'installent ou s'accroissent des symptômes d'un autre ordre, tels que l'ascite et l'œdème des membres inférieurs. Il est juste d'ajouter que la disparition des symptômes du diabète n'est d'ailleurs pas fatalement l'indice d'une fin prochaine, puisqu'ils sont susceptibles au cours de la maladie d'améliorations soit spontanées, soit consécutives à l'action du traitement antiglycosurique, souvent très puissant.

Du côté des organes abdominaux les troubles acquièrent toujours une grande importance.

Longtemps le ventre peut rester indolent, souple, peu saillant, et d'apparence parfaitement normale. Bientôt survient un ballonnement du ventre d'abord passager, et ne se produisant qu'après les repas, puis persistant et s'exagérant au moment des digestions, devenues difficiles. Alors apparaît souvent un lacis de veines sous-cutanées de l'abdomen, et particulièrement de sa moitié sous-ombilicale.

Chez quelques malades, les troubles peuvent en rester là jusqu'à la fin ; mais il est rare qu'à une période généralement très avancée de l'affection, ils ne se compliquent pas d'ascite. On observe des épanchements d'importance très différente, depuis celui qui veut être recherché, jusqu'à celui qui distend énormément le ventre, le sillonne de grosses varicosités sous-cutanées et le crible de vergetures. M. Letulle, à une époque où le professeur Peter avait attiré l'attention sur l'importance des températures locales, fit des explorations thermométriques sur le ventre d'un diabétique bronzé atteint d'ascite, et trouva que sa température était de 36°, la température axillaire étant de 37°. C'est par conséquent un degré de plus que normalement, et il faudrait conclure à la nature subinflammatoire de l'épanchement. Le liquide est clair, jaune citrin, quelquefois un peu foncé et rougeâtre, surtout dans la période ultime. M. Letulle en ayant fait faire un examen

chimique, y signale dans un cas la présence de 1 gr. 425 de sucre.

Le ballonnement du ventre et le liquide qu'il renferme peuvent rendre très difficile l'exploration hépatique. Les cas où l'on a dû avoir recours à une ponction évacuatrice préalable restent néanmoins l'exception. Les dimensions exagérées du foie aident puissamment à l'examen. La percussion, par l'étendue de matité qu'elle délimite, peut être dans certains cas d'un précieux secours pour les préciser ; plus souvent la palpation abdominale permet une exploration plus directe, et par conséquent plus exacte. On se rend compte ainsi du volume du foie, qui dépasse franchement le rebord des fausses côtes, et peut aller quelquefois jusqu'à six travers de doigt au-dessous d'elles. Il a cependant conservé sa forme générale, et les deux lobes sont dans leurs rapports proportionnels, ainsi qu'en témoigne l'encoche sous-hépatique, facile à sentir le long du bord inférieur, qui est tranchant et lisse. Le foie tout entier est d'ailleurs absolument lisse, et ne présente pas de bosselures appréciables. Il est d'une consistance dure qu'il n'est pas toujours possible de rechercher sans réveiller de la douleur, car il est quelquefois très sensible. Avec un pareil foie, on n'a constaté que dans un cas un ictère franc qui fut passager, mais il est fréquent d'observer une teinte subictérique des conjonctives.

La rate, en général un peu hypertrophiée, n'atteint jamais de grandes dimensions. Son exploration est aussi quelquefois douloureuse.

A côté de ces signes physiques, prennent place un certain nombre de symptômes fonctionnels. A propos du début, nous avons déjà vu que les malades atteints de diabète bronzé sont, à des époques différentes, de profonds dyspeptiques. Cette dyspepsie peut être longtemps masquée par l'appétit exagéré ; mais déjà à cette époque, la langue est sèche, luisante, d'un rouge vif, et il n'est pas rare de constater de la gingivite. Ces deux symptômes, sécheresse de la langue et gingivite, se montrent avec une fréquence relativement bien plus grande, (puisqu'ils sont à peu près

constants), que dans le diabète vulgaire. La gingivite surtout prend quelquefois une très fâcheuse importance dans le cours de l'affection. Le météorisme épigastrique avec flatulence, la lenteur de la digestion, puis l'anorexie, qui va jusqu'au dégoût des aliments, se montrent bientôt. Les vomissements, rares au début, se constatent plutôt vers les derniers temps. Il en est de même de la diarrhée. Celle-ci toutefois est un symptôme bien plus constant, et se présente avec quelques caractères particuliers. On ne l'a guère vue qu'une fois exister d'une façon chronique ; en règle générale elle survient par crises, moins longues et plus espacées au début, se prolongeant et se rapprochant à la période ultime, où elle fait partie des symptômes de la cachexie, qu'elle contribue à accélérer.

Au troisième groupe de symptômes, se rattache tout ce qui a trait à la pigmentation des téguments. Nous examinerons successivement la peau et les muqueuses.

La peau présente un aspect tout particulier et caractéristique, qui constitue le grand symptôme pour le diagnostic. Sa sécheresse est remarquable : elle est rugueuse, écailleuse ; mais c'est surtout sa teinte qui est intéressante à étudier. Chaque observateur en a donné une description détaillée, cherchant dans l'abondance des images à montrer le côté vraiment particulier et *sui generis* de cette couleur qui ne peut être confondue, quand elle existe franchement, avec aucune autre mélanodermie.

La couleur de la peau « rappelle un peu, dit M. Rendu, celle des malades atteints d'impaludisme ancien avec quelques reflets plombés, analogues à ceux que présentent les argyriques ». Et plus loin : « C'était une teinte plombée uniforme, tout à fait terreuse, à reflets gris plutôt que bruns ». M. Barth dit : « Ce n'était pas une coloration bronzée franche, mais plutôt une nuance d'un gris noirâtre, à reflets métalliques, rappelant celle de la fonte du fer ou mieux encore, celle de la plombagine qui sert à lui donner du luisant ». Cette coloration est tellement apparente et nette, que le malade de M. le professeur Mossé s'était vu surnom-

mer par ses camarades « le Mulâtre » quelque temps avant son entrée à l'hôpital. Elle est uniformément étendue sur toute la peau. On n'y observe pas de points hyperpigmentés à côté d'autres plus pâles ; rien ici ne rappelle l'aspect du vitiligo. (A cette règle, il convient de faire une petite réserve en faveur de ces plaques d'un brun très foncé, et d'étendue variable, qu'on voit succéder à des points de lymphangite réticulaire fréquemment rencontrés, surtout au pli de l'aîne et sur la paroi abdominale.) Il ne s'ensuit cependant pas qu'elle soit aussi accentuée sur toutes les parties. Il est des points de prédilection très constants, qui sont, par ordre de fréquence, le visage, la face dorsale des mains et des avant-bras, les organes génitaux et les lèvres. Cette pigmentation de la peau est loin de présenter la même intensité chez tous les malades, et à toutes les périodes de la maladie.

Plusieurs observations de diabète bronzé absolument incontestable de par l'évolution des autres symptômes et surtout de par l'anatomie pathologique, nous signalent la complète absence de mélanodermie. On comprend dans de pareils cas la grande difficulté du diagnostic. L'époque de son apparition, que les malades ne savent pas déterminer exactement, parce qu'elle se fait d'une façon lente, progressive, insensible, doit être très variable, comme est variable le mode de son évolution. Vers la fin de la maladie, en effet, deux faits peuvent se produire : la teinte ardoisée des premiers temps peut devenir plus sombre, et s'accroître surtout aux points de prédilection, ou au contraire, l'aspect bronzé du début disparaît pour faire place à une coloration grise ressemblant à la peau des individus malpropres.

Si la pigmentation cutanée est la règle, celle des muqueuses est l'exception. Il était même admis sans contestation jusqu'à ces derniers temps que jamais dans le diabète bronzé il n'existait de plaques pigmentées des muqueuses et que leur seule constatation permettait d'en éloigner l'idée, et devait faire pencher la balance du diagnostic vers la maladie d'Addison. L'observation de M. le professeur Mossé vient ébranler cette première conception, en

nous montrant un malade sur lequel il a constaté une légère pigmentation, peu marquée il est vrai, de la face interne d'une joue et de la lèvre inférieure. L'importance de ce fait est souligné dans une note que M. Mossé y ajoute (1), et qui est ainsi conçue : « On sait que les plaques bronzées de la muqueuse buccale sont considérées comme caractéristiques de la maladie d'Addison. Cependant l'un de nous a eu récemment l'occasion de constater, comme l'avait déjà noté Thibierge, la pigmentation de la muqueuse buccale et du voile du palais, dans un cas de maladie des vagabonds. D'un autre côté, Chauffard a signalé, dans une de ses observations de cirrhose pigmentaire, la coloration foncée de la muqueuse intestinale. Nous avons relevé pendant la vie chez notre malade, une pigmentation légère dans quelques points de la muqueuse buccale. Il est donc probable : 1° que le diabète bronzé, comme la maladie bronzée, peut s'accompagner d'une pigmentation plus ou moins marquée de la muqueuse du tube digestif ; 2° que cette pigmentation n'est pas pathognomonique de la maladie d'Addison ». Cette réserve étant faite, qui vient affirmer une fois de plus que rien n'est absolu en matière de symptomatologie, il reste certain que la pigmentation des muqueuses, qui a été constatée une seule fois, avec une teinte peu accentuée et dont les traces avaient complètement disparu après la mort, reste une très grande exception, et que sa constatation déterminera l'esprit à conclure à une autre affection qu'au diabète bronzé.

Puisque nous parlons de pigmentation, nous allons, avant de passer à un autre point de la question, rendre compte des intéressantes recherches de M. Auscher sur le sang d'un diabétique bronzé, d'après une note qu'il a eu l'extrême complaisance de nous communiquer. Sur une préparation de sang frais, obtenue en mettant directement sur une lame propre, une goutte de sang, provenant du doigt bien nettoyé, puis recouverte d'une lamelle propre, M. Auscher a trouvé au milieu d'un amas de granula-

(1) Mossé, *Comptes rendus du Congrès de Lyon*, 1894, p. 779.

tions, claires et transparentes (granulations fibrineuses, hémotoblastes ou débris de globules blancs) cinq petites masses pigmentaires ; trois d'entre elles étaient constituées par du pigment ocre, deux par du pigment noir. Le plus grand de ces blocs mesurait environ 20 μ , le plus petit avait à peu près le diamètre d'un globule rouge. Il ne pouvait s'agir d'impuretés introduites dans la préparation ; l'aspect en était d'ailleurs si caractéristique qu'on n'hésitait pas sur la nature de ces amas. M. le professeur Cornil qui a vu cette préparation a fait remarquer que le pigment noir qu'on voyait dans ce cas était en amas dix fois plus considérable que dans le sang des impaludiques (au moins celui de la circulation périphérique).

La présence de ces pigments n'a été constatée qu'une fois par M. Auscher sur une dizaine de préparations qu'il a faites avec le sang de son malade, deux jours avant la mort. M. Pierre Marie (1) met en doute la valeur de ces conclusions, précisément parce que l'expérience a été unique, et que sur les coupes des organes qu'il a examinées avec le soin le plus minutieux, il n'a pu trouver de pigment dans le sang contenu à l'intérieur des vaisseaux. « Que conclure, dit-il, d'une préparation unique ? n'est-il pas possible que des grains de pigment cutané aient été entraînés par la goutte de sang sur la lamelle ? ». Pour nous, il nous semble que le fait, s'il est unique en ces sens qu'on n'en trouve pas d'autre se rapportant à du sang vivant, est d'autant plus intéressant, et concorde très bien avec des observations antérieures, telles par exemple, que celle de M. Mossé, qui confirme absolument la valeur de l'examen de M. Auscher. M. Mossé dit en effet à propos de ses recherches sur la peau de son malade : « Dans le derme, on aperçoit de multiples parcelles de matière pigmentaire. Elles apparaissent dans les fins ramuscules artériels sous la forme de petits fragments jaunâtres non coaptés, n'interceptant pas complètement la perméabilité du vaisseau », et plus loin il constate « la présence

(1) P. MARIE, *Semaine Méd.*, 22 mai 1895, p. 232.
DUTOURNIER

de nombreuses granulations de substance pigmentaire dans les vaisseaux qu'elles encombrent ». Il n'est donc pas surprenant que M. Auscher ait trouvé du pigment dans le sang provenant d'une piqûre de la peau. Bien d'autres auteurs ont d'ailleurs constaté sur les coupes d'organes, la présence du pigment dans le sang des vaisseaux : M. Kiener (1), pour n'en citer qu'un, dit à propos des sections des veines-portes, qu'elles contiennent dans leur intérieur des leucocytes pigmentés.

Aux trois groupes de symptômes déjà décrits, s'en ajoute un quatrième, complément et conséquence des autres, mais ayant une telle importance que quelques auteurs ont voulu résumer en lui toute la maladie en l'appelant : cachexie bronzée. La cachexie est en effet un phénomène constant et rapide, signalé en termes formels et pour ainsi dire, calqués les uns sur les autres, dans toutes les observations. L'amaigrissement rapide, l'extraordinaire affaiblissement des forces, l'impossibilité de pouvoir continuer les travaux professionnels, sont les motifs qui dirigent toujours le malade vers l'hôpital. Ils peuvent dans quelques cas, et lorsqu'ils sont près du commencement de leur maladie, compter sur une rémission, sur une amélioration de leur état permettant une sortie de quelque temps ; mais fatalement ils en arrivent à souffrir de troubles profonds de la nutrition dont ils seront les victimes. Ils présentent alors les symptômes propres à toutes les cachexies profondes de l'impaludisme et de l'anémie pernicieuse. La face est amaigrie, osseuse, le regard vague et incertain ; l'expression de physionomie abattue, triste, exprime le découragement. Le corps est émacié de lamentable manière : le malade de M. Mossé arriva à ne peser que trente-neuf kilogrammes. L'ascite qui souvent distend le ventre contraste avec cette maigreur. L'œdème des membres inférieur qui fait apparition de bonne heure, existe quelquefois en dehors de tout épanchement ascitique, et peut s'étendre aux bourses et à l'abdomen. L'affaiblissement va croissant, et

(1) GONZALEZ HERNANDEZ, Thèse, p. 50.

le malade en arrive à ne pouvoir plus se lever, ne plus parler et même à ne plus pouvoir se remuer dans son lit, même pour manger et boire ; les membres semblent atteints d'une véritable parésie. A ce moment peuvent survenir des hémorrhagies. C'est tantôt une éruption purpurique apparaissant sur l'hypogastre, les cuisses et les jambes, et constituée par de petites taches livides ; tantôt une épistaxis se reproduisant fréquemment, quelquefois tous les matins (Rendu) ; tantôt enfin des hématuries (Gonzalès).

Il existe incontestablement une relation très directe entre l'établissement de cette cachexie et l'apparition de la mélanodermie. Ce n'est d'ailleurs pas son seul caractère : elle se distingue encore de la cachexie diabétique en général, en ce qu'elle est plus précoce, plus intense, et amène par sa seule évolution une mort rapide. Betz, cité par Gonzalès, a fait une statistique montrant que les cas sont rares où le diabétique meurt de consommation ; il est en général enlevé de bonne heure par des complications variées. Nous verrons que dans le diabète bronzé au contraire c'est au bout de leur période cachectique que les malades meurent dans le marasme.

Tels sont les symptômes importants, essentiels, du diabète bronzé. Pour être complet, il nous faut examiner les autres appareils de l'organisme, et en rapporter les manifestations fréquentes, mais accessoires.

Le système nerveux n'a que les troubles ordinairement observés dans tout diabète : les plus fréquemment signalés sont : des maux de tête, des insomnies, l'absence de reflexe rotulien, et l'impuissance. L'intelligence est conservée jusqu'à la fin. Les sensibilités générale et spéciale sont ordinairement intactes.

Du côté de l'appareil respiratoire on peut constater des congestions plus ou moins étendues, se produisant au niveau des bases, et particulièrement de la base droite. Quelquefois ces congestions s'accompagnent d'un petit épanchement pleurétique.

La maladie évolue sans fièvre. Les quelques fois où on l'a notée, elle était due à une complication concomitante.

La durée du diabète bronzé n'est jamais longue. Presque toutes les observations attestent qu'il ne dépasse guère huit à quatorze mois. Deux ans constituent une durée exceptionnellement longue, que l'on trouve peu signalée. La mort est la seule terminaison rapportée jusqu'à ce jour. Durant son évolution il peut survenir quelques rémissions, rémissions trompeuses que des phénomènes plus aigus viennent rapidement contrarier. Cette marche par crises est fréquemment observée. Puis, la mort survient le plus souvent par le seul progrès de la cachexie, dans le marasme : la faiblesse et l'immobilité qui en est la conséquence, s'accroissent jusqu'à une somnolence mi-comateuse qui peut durer quelque temps. Puis vient le coma terminal. Quelquefois cette terminaison est hâtée par une affection pulmonaire : tuberculose, pneumonie ou simplement congestion hypostatique intense.

CHAPITRE II

Anatomie pathologique.

Dans la série d'autopsies qui ont été faites depuis celles de MM. Hanot et Chauffard, on a de plus en plus cherché à combler les nombreuses lacunes qui existaient à l'origine, et dont on s'apercevait à mesure que la maladie était mieux connue. Mais, si on a avancé de quelques pas, il faut avouer que nous sommes encore loin du but, et que nous aurons fréquemment à déplorer l'absence de détails ou de documents suffisants au sujet d'organes intéressants. A côté de lésions complètement et complaisamment étudiés par les auteurs, comme cela existe pour le foie, celles du pancréas, des capsules surrénales, et surtout des glandes salivaires sont peu décrites, et celles de la moelle osseuse et des muscles ne le sont pas du tout. Nous allons étudier successivement au double point de vue macroscopique et microscopique l'état des organes.

A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule du liquide fibrineux en quantité variable, qui va jusqu'à sept et huit litres. Il est quelquefois bridé par des adhérences de l'épiploon. Il peut être jaune citrin, semblable à celui que l'on fait écouler par ponction durant la vie ; quelquefois il est de couleur foncée et sale, alors que pendant la vie il avait été de couleur ambrée.

Le *péritoine* peut présenter dans quelques cas soit des lésions de péritonite aiguë (Letulle), soit des granulations que le microscope démontre être de nature tuberculeuse (Auscher). Mais la lésion intéressante consiste dans sa coloration spéciale : on y voit en effet de larges plaques de pigmentation, ayant une teinte ardoisée, noire bleutée, qui donne à la cavité abdominale, selon

l'expression de M. Auscher l'aspect de celle des lézards. Ces plaques irrégulières et de dimensions inégales, peuvent atteindre jusqu'à 1 m. 50 de long. La pigmentation prédominante sur le péritoine viscéral, se voit aussi sur le péritoine pariétal. Elle est souvent plus accentuée au niveau du feuillet qui recouvre le foie, mais cette règle est susceptible de nombreuses exceptions. En regardant par transparence un morceau de péritoine pigmenté on voit que les plaques sont formées par le groupement d'un fin pointillé. Nous verrons plus tard ce qu'il faut penser d'une nouvelle conception émise à propos de cette pigmentation noire par M. P. Marie.

Le foie présente quelquefois des adhérences avec le diaphragme d'une part et d'autre part le colon transverse. Il est en général volumineux, et son hypertrophie porte également sur les deux lobes, de telle sorte qu'il conserve très exactement sa forme ; quelques rares fois, l'hypertrophie se fait surtout aux dépens d'un seul lobe. Il existe bien deux cas où le foie aurait été atrophié, c'est celui dont la description clinique et l'examen anatomo-pathologique sont dus à M. Lucas-Championnière, et celui de la deuxième observation de Palma. Ce sont précisément les cas où le compte-rendu un peu écourté des autopsies prête à plus d'une critique. Le poids moyen est de 2000 à 3000 gr. La capsule de Glisson se détache difficilement et peut être le siège de petits fibromes. La surface du foie, qui présente quelquefois des brides cicatricielles, a presque toujours un aspect chagriné, et se trouve semée de granulations à peine saillantes. La coloration est remarquable : d'un rouge brun uniforme, on l'a comparée tantôt à la teinte du vieux cuir, tantôt à celle de la rouille ou de la brique roux foncé. La consistance très dure se montre particulièrement lorsqu'on y pratique des coupes ; il crie sous le couteau et l'ongle n'y peut pas pénétrer ou n'y pénètre qu'à grand'peine.

Sur les surfaces de section, on aperçoit également des granulations lisses et inégales, quelquefois visibles à la loupe seulement, mais souvent perceptibles à l'œil nu ; elles atteignent en effet le

volume de un à deux millimètres. On peut même par un examen attentif observer autour d'elles une zone de sclérose manifeste. La coloration rousse déjà signalée est encore plus évidente sur les coupes.

La *vésicule biliaire*, souvent normale, est quelquefois atrophiée, à parois épaisses et renferme une bile qui est loin de présenter toujours les mêmes caractères : la quantité en est toujours petite et dépasse rarement trente-cinq grammes ; elle est très dense et filante. La coloration diffère beaucoup d'un cas à l'autre. Tantôt normale, elle est dans certains cas noirâtre, ou de coloration rouge brun très sombre, et tantôt complètement décolorée. M. Papillon a fait l'examen microscopique de la bile dans un cas et a trouvé que le mucus épais, trouble, de couleur jaune serin qu'il retira de la vésicule renfermait une énorme quantité de cellules cylindriques, quelques rares leucocytes et quelques cristaux, mais pas de pigment. Les *canaux biliaires* sont normaux et perméables jusque dans le duodénum.

La *rate* peut, comme le foie, contracter des adhérences avec les organes voisins, par suite d'une périsplénite, dont il est souvent aisé de retrouver les traces sur l'enveloppe. Celle-ci est aussi quelquefois le siège de petits fibromes. La rate est d'une façon générale un peu hypertrophiée et peut dans certains cas doubler de volume. La consistance n'est jamais très notablement accrue. Il n'est pas rare de la trouver colorée en roux brun.

Cette coloration s'observe, dans tous les cas où l'examen en a été fait, sur *le pancréas*. Il est pigmenté dans sa totalité, et revêt une teinte rousse plus ou moins foncée, que l'on a dans certains cas, comparée à de la rouille, et d'autres fois à de la chair musculaire. Sur une section on trouve les acini colorés en brun, et paraissant diminués de volume par suite du développement du tissu conjonctif interlobulaire. La consistance est très dure, tellement dure quelquefois que l'ongle ne peut l'entamer. Comme volume il est plutôt atrophié. Les canaux sont toujours perméables.

Les *capsules surrénales* qui ont semblé normales, au moins ma-

croscopiquement dans quelques cas, sont le plus souvent atteintes aussi. Leur pigmentation est très évidente; elles ont une teinte brun roux parfois généralisée, ou bien surtout accentuée dans la substance corticale ou médullaire. De volume à peu près normal dans presque toutes les observations qui en parlent, quelques-unes sont cependant atrophiées. Dans l'observation de MM. Rendu et Triboulet, nous les voyons même très malades et « réduites à leur coque, qui se présente creusée de cavités kystiques tapissées d'une bouillie brunâtre »

Les *ganglions lymphatiques* présentent dans certaines régions d'intéressantes altérations. Ce sont surtout les ganglions abdominaux, et particulièrement ceux qui accompagnent le pancréas et ceux qui sont situés au hile du foie et de la rate. Ils ont la coloration rousse, déjà observée sur le pancréas et le foie. Ils sont volumineux et d'une consistance très dure, qui peut aller jusqu'à obliger à se servir du marteau et du couteau quand on veut les fendre (Auscher). Les ganglions bronchiques peuvent être également atteints et présentent à côté de la couleur ardoisée normale due au pigment charbonneux, des points de pigmentation ocre. On peut retrouver ce pigment ocre jusque dans les ganglions paracarotidiens (Auscher).

L'*estomac* est généralement normal; une seule fois on a signalé une coloration rousse de sa muqueuse surtout au sommet des plis.

Les *intestins* normaux renferment des matières normalement colorées par la bile.

Les *reins* souvent un peu hypertrophiés, ont aussi une coloration un peu rousse, surtout visible à la coupe, mais toujours moins prononcée que dans les autres organes.

La *vessie*, la *prostate*, les *vésicules séminales*, les *testicules* et les *canaux déférents*, examinés une fois par M. Auscher ont paru normaux.

Le *cœur*, en dehors des lésions accessoires qui n'ont pas de rapports directs avec le diabète bronzé (symphyse cardiaque, en-

docardite, etc.) présente souvent un aspect particulier : son myocarde est flasque et remarquable par sa coloration brun roux très caractéristique. Tantôt elle apparaît sous forme de taches brunâtres, tantôt elle se dessine surtout le long des vaisseaux, tantôt elle est uniformément répandue. L'endocarde prend aussi quelquefois une teinte brunâtre (Hanot et Chauffard).

Les *poumons* sont le siège d'une congestion pulmonaire intense dans les parties déclives et principalement à la base droite. On y observe des îlots d'atélectasie qui peuvent avoir également une teinte brun roux. Des lésions de tuberculose sont observées dans quelques cas. Les plèvres renferment fréquemment un peu de liquide qu'on a eu l'occasion de trouver roussâtre.

Les *glandes salivaires* n'ont jamais été examinées que macroscopiquement. Dans l'une des observations de Frerichs dont nous rapportons le seul résumé que nous ayons pu trouver, il est déjà question de glande sous-maxillaire ayant une « couleur café particulière » (1). M. Auscher a pris soin d'en rechercher les lésions, mais n'a encore pas pu malheureusement en faire l'examen microscopique qu'il publiera certainement bientôt. Les glandes parotides et sous-maxillaires qu'il a recueillies sont notablement indurées et présentent une coloration jaune brun très remarquable. On peut donc déjà présumer par ces caractères grossiers qu'il y a sclérose et dégénérescence pigmentaire de ces organes.

Cette coloration a également été notée pour le *corps thyroïde* par Frerichs.

L'examen microscopique des *muscles* n'a pas non plus été fait. Microscopiquement M. Auscher les a trouvés partout empreints d'une couleur feuille morte très marquée, et tout à fait semblable à celle du cœur.

Le *plexus solaire* a été examiné à l'œil nu par M. de Massary et voici quelles sont ses conclusions : « Le ganglion semi-lunaire droit est de volume ordinaire, peut-être un peu plus petit. Le

(1) FRERICH, *Traité du Diabète*, page 152, n° 24.
DUTOURNIER

ganglion semi-lunaire gauche ne peut être trouvé ; il est perdu dans une multitude de ganglions, les uns gros comme des haricots, les autres beaucoup plus petits. Les premiers sont brunâtres et sont très vraisemblablement des ganglions lymphatiques ; les seconds sont de petits ganglions du plexus solaire et ne paraissent présenter aucune altération ».

Le *cerveau*, le *bulbe* et la *moelle* examinés deux fois (Papillon, Auscher) n'ont présenté aucune lésion.

C'est surtout à propos de l'examen histologique de ces organes qu'il convient de regretter l'absence de documents complets. Nous allons exposer dans leur ensemble les lésions jusqu'à présent constatées, et qui peuvent se ramener dans la plupart des cas à des altérations de deux ordres de dégénérescence : sclérose et pigmentation.

Le *foie* surtout est remarquable par la présence de ces altérations. Elles semblent chez lui avoir atteint leur plus grande extension, et comme leur apogée. Les lésions scléreuses sont tellement profondes qu'on a pu dire avec exactitude qu'il existe sur une surface donnée presque autant de tissu fibreux que de tissu glandulaire. La topographie histologique du foie est bouleversée, la lobulation a perdu ses caractères et il ne reste du parenchyme hépatique que des nodules semés et enserrés dans le tissu conjonctif. Quelquefois arrondis et de petites dimensions, ces nodules sont, d'autres fois, allongés, festonnés, échancrés par la sclérose qui les pénètre et les fragmente. Ces lésions sont le plus souvent réparties avec une parfaite égalité. Nous allons successivement étudier les lésions des cellules hépatiques, et le tissu de sclérose.

Examinées par dissociations fraîches ou sur des coupes, les cellules hépatiques apparaissent infiltrées à des degrés divers de granulations pigmentaires jaune-brun ou noirâtres, et plus ou moins atteintes du processus de dégénérescence qu'on a caractérisé de *nécrobiose pigmentaire*. Par une disposition, très heureuse pour l'examen, il se rencontre que les différents stades de la lésion cellulaire trouvent des représentants dans les îlots de subs-

tance parenchymateuse qu'enserme le tissu conjonctif. La généralité de ces îlots représentent exactement le lobule hépatique selon l'ancienne conception de Kiernan et Charcot, ayant pour centre la veine sus-hépatique. Dans la partie centrale se trouvent les cellules les moins altérées : elles sont plus grosses, moins infiltrées de granulations, le noyau et le nucléole sont restés facilement colorables et visibles ; la dégénérescence graisseuse de ces cellules du centre est quelquefois signalée. A mesure qu'on s'approche de la périphérie les lésions sont plus accentuées, le protoplasma est plus fortement pigmenté ; le noyau de plus en plus difficile à colorer, est refoulé à la périphérie. Au voisinage des travées cirrhotiques se constate le summum des altérations : la cellule est petite, atrophiée, à contours anguleux, complètement remplie de pigment qui se présente sous forme tantôt de fine poussière, tantôt de véritable bloc ; le noyau a complètement disparu. Certaines trabécules hépatiques ne présentent plus de structure cellulaire, mais sont dessinées par des masses de pigment bordées d'espaces plus clairs. Il est possible de trouver tous les intermédiaires entre la cellule surchargée de pigment, qui est adjacente à la bordure scléreuse, et le simple amas persistant de granulations noirâtres qu'on constate à l'état libre ou enclavé dans les travées fibreuses.

Tous les nodules parenchymateux ne sont pas toujours atteints de cette lésion. Il est de règle d'en rencontrer quelques-uns dont les cellules ont subi la réaction connue sous le nom d'hépatite modulaire. Macroscopiquement ils sont souvent reconnaissables à un aspect plus pâle, qui rompt la monotonie de la coloration rougeâtre ordinaire. Là, les cellules hépatiques sont augmentées de volume, et renferment peu de pigment ou n'en ont pas du tout ; les noyaux sont volumineux formant parfois des groupes de deux et plus, et les trabécules qu'elles constituent sont élargies, irrégulières et laissent peu d'espace pour les capillaires sanguins. M. Letulle a signalé dans un cas la présence d'îlots, où n'existaient que des cellules en dégénérescence graisseuse.

Les travées de tissu conjonctif qui délimitent ces îlots sont remarquables par leur étendue et leur pigmentation. Elles sont constituées par du tissu conjonctif, adulte, dans lequel il n'est pas rare de rencontrer des cellules plus jeunes imprégnées de pigment.

Les centres de formation de cette sclérose se trouvent nettement autour de la veine porte et de la veine sus-hépatique ; ces points nodaux s'envoient réciproquement des bandes cirrhotiques, plus ou moins complètes, plus ou moins importantes et larges, qui rayonnent dans tous les sens sillonnant et divisant le parenchyme hépatique, et donnant ainsi naissance aux amas pseudo-lobulaires déjà étudiés. Ces amas de parenchyme en général contournés très nettement par la sclérose, peuvent être festonnés par des irrutions de travées incomplètes de tissu fibreux. Si le centre de sclérose porto-biliaire est toujours important, il n'est pas rare de trouver prédominantes les lésions de phlébite et de périphlébite sus-hépatiques. Les veines sus-hépatiques ne sont souvent représentées que par quelques orifices irrégulièrement arrondis et plongés dans le tissu fibreux ; encore sont-elles quelquefois très difficiles à retrouver. M. Hanot a depuis longtemps fait observer que l'importance de cette lésion pouvait être l'une des caractéristiques des cirrhoses diabétiques du foie.

Nous nous trouvons en somme en présence d'une cirrhose bi-veineuse, annulaire, attaquant le lobule biliaire à la fois par son centre et par sa périphérie, et qui, parfois, peut être particulièrement intense dans ses points sus-hépatiques.

Le pigment se retrouve très abondamment dans les travées interstitielles, en poussière plus ou moins amassée, ou en blocs. Il n'est pas rare de trouver des granulations pigmentaires se rapprocher par leur groupement du volume de la cellule normale du foie ; d'autre part leur orientation reproduit parfois si exactement la direction des trabécules hépatiques, que ces faits seuls suffiraient à suggérer l'idée qu'elles ont pu être formées par des cellules infiltrées de pigment, dégénérées sur place et ultérieurement envahies par les travées cirrhotiques.

Les organes contenus dans ce tissu conjonctif sont fréquemment le siège d'altérations : MM. Hanot et Chauffard ont signalé une notable dilatation des ramaux de la veine porte, qui peuvent former de véritables sinus béants à parois denses et fibreuses.

Les canalicules biliaires subissent un épaississement très net de leurs parois ; leur épithélium ne paraît pas altéré, sauf en quelques points où M. Kiener a trouvé le protoplasma cellulaire infiltré de fines granulations de pigment ocre. Dans quelques cas on a aussi trouvé quelques blocs de pigment dans la lumière des canalicules. Les artères profondément altérées sont le siège d'une endartérite très accentuée et presque oblitérante.

Il est fréquent de trouver au milieu des travées scléreuses, des canalicules biliaires de nouvelle formation. Ils existent aussi bien dans l'un des points nodaux que dans l'autre, aussi bien autour de la veine porte, qu'autour de la veine sus-hépatique. Ils sont disposés sous forme de réseaux sinueux qui alternent et s'entrecroisent avec les travées hépatiques ayant subi la transformation pigmentaire totale ou partielle. Ils sont constitués par de petites cellules cubiques disposées bout-à-bout, ou à deux de front, et souvent sans lumière centrale. En bien des points ces pseudo-canalicules biliaires se continuent par une série de transformations graduelles, avec les cellules hépatiques proprement dites, et l'on peut voir toutes les formes intermédiaires entre ces deux ordres d'éléments différents : « Les cellules qui se transforment ainsi sont moins altérées que celles qui restent à l'état de blocs pigmentaires, leurs noyaux ont persisté, et, au niveau des néo-canalicules biliaires ils se détachent nettement colorés par le carmin, et entourés d'une légère couche de protoplasma. » (Hanot et Schachmann).

A l'examen histologique de la *rate*, on trouve également l'élément fibreux considérablement augmenté. On voit des travées fibreuses irrégulièrement disséminées en plein parenchyme, et représentées par du tissu de sclérose adulte, dont il est facile de saisir les intimes relations avec le système artériel. Les artérioles

sont atteintes, en effet, d'une dégénérescence athéromateuse avancée ; l'endartérite et la périartérite étouffent presque complètement la lumière du vaisseau, et entraînent la sclérose corrélative des corpuscules de Malpighi, dont pas un ne semble avoir échappé à la transformation fibreuse. Le système veineux est relativement intact. Il y a des dépôts de masses pigmentaires, en gros grains ou en grains disséminés dans la pulpe splénique, et de préférence autour des travées fibreuses ; on en trouve aussi dans l'épaisseur même des tractus fibreux corticaux ou artériels. Dans leur observation cependant MM. Rendu et Triboulet font observer que le pigment ne se rencontre guère dans le tissu scléreux, mais dans les mailles spléniques au contact du sang et des leucocytes.

Le *pancréas* est toujours malade. Quelques observateurs l'ont signalé normal, mais il n'y a guère à en tenir compte, car l'examen histologique n'en a pas été effectué. Il faut savoir en effet que des pancréas d'apparence saine ont été trouvés très malades microscopiquement. Les mêmes lésions que dans le foie se retrouvent ici : même sclérose intense, même pigmentation généralisée, qui infiltre le parenchyme et le tissu conjonctif. Toutes les cellules sont atteintes, quoiqu'à des degrés variables ; celles qui occupent la périphérie des acini sont encore ici les plus malades. Elles sont plus chargées de granulations ; beaucoup ont perdu leur noyau, sont atrophiées et arrivées à la nécrose complète. Le tissu conjonctif qui entoure les lobules et les acini a subi une excessive prolifération et se trouve surchargé de pigment.

Les *capsules surrénales* présentent aussi une remarquable pigmentation. Elle s'observe surtout dans la zone corticale, donnant aux préparations un aspect véritablement artistique par le feston sombre qu'elle détermine sur tout le pourtour des coupes. En ces points les cellules n'existent plus ; elles sont infiltrées et remplacées en quelque sorte par des amas pigmentaires. Les cellules du centre semblent normales. Entre ces deux zones existent tous les intermédiaires.

Les *ganglions lymphatiques* peuvent être tellement altérés qu'il ne soit plus possible d'y reconnaître leur structure. Dans les cas moins avancés, comme dans celui de M. Papillon, dont l'observation porte sur un malade mort très rapidement, la structure ganglionnaire est normale sauf que la pigmentation y est très accentuée. Dans tous les cas, le pigment domine partout sous forme de blocs et de granulations ; les cellules lymphatiques en sont surchargées, et l'on voit mal leurs noyaux, il y a du pigment même entre les cellules. Il se retrouve aussi dans les travées de tissu conjonctif hypertrophiées.

Les reins sont relativement sains. Ils contiennent de loin en loin quelques grains de pigment roux dans les cellules des tubes contournés. On constate de rares granulations un peu plus grosses dans quelques glomérules. M. Kiener signale dans un cas des lésions de « néphrite catharrale due probablement à l'élimination du pigment par le rein, comme le prouve la présence de pigment à l'intérieur des tubes ». Cette absence relative de lésions est notée dans toutes les observations et mérite d'autant plus d'être soulignée que c'est la seule des glandes examinées qui ne soit pas malade.

Pour exposer les lésions histologiques *du cœur* nous ne saurions mieux faire que d'emprunter à M. Letulle la description qu'il en donne dans sa deuxième observation, et qui concorde absolument avec un autre compte-rendu très détaillé fait par M. Kiener : « Le cœur, sur les coupes non colorées, ou faiblement teintées, par l'hématoxyline, la safranine, et mieux encore peut-être par le bleu de méthylène, montre une dégénérescence pigmentaire extrême de ses cellules musculaires. Les granulations jaune brunâtre, accumulées au centre de la presque totalité des cellules myocardiques, se groupent souvent en blocs réfringents absolument comme dans les cellules hépatiques les plus altérées ; le noyau disparaît écrasé par la coque des poussières étrangères qui l'entourent ; la striation transversale s'altère ; la striation longitudinale elle-même s'atténue et l'on voit souvent, sur les coupes

transversales, les cellules myocardiques transformées aux trois quarts en corpuscules pigmentaires. En outre, dans les espaces conjonctifs interfasciculaires, surtout dans les régions voisines de l'épicarde, il n'est pas rare de rencontrer des blocs jaunes de différents volumes ».

Les *poumons* aussi ont été examinés avec le plus grand soin par M. Letulle qui a retrouvé des blocs pigmentaires au milieu des parois des vaisseaux sanguins, dans l'épaisseur des mailles du tissu conjonctif sous-pleural ou péribronchique, et jusque dans les parois alvéolaires elles-mêmes, où il a signalé la présence de blocs pigmentaires de volume variable, pouvant atteindre 3 à 6 et 8 grammes de diamètre. Il a publié à la suite de son observation un intéressant dessin dans lequel on voit le capillaire d'un alvéole obstrué par un bloc de pigment, qui présente en un point un calcul irrégulièrement arrondi, plus considérable et plus brillant que les poussières voisines. Ce dessin permet de suivre, pour ainsi dire à la trace, le processus embolique des amas pigmentaires dans les capillaires sanguins. Il a observé d'autres embolies capillaires de pigment, mais moins considérables que celle-là.

Le *ganglion semi-lunaire droit* examiné une fois par M. Ettinger ne présentait pas de lésions.

Les lésions histologiques de *la peau* ont été étudiées tout récemment par le professeur Mossé et par notre ami le Dr Potier, moniteur d'anatomie pathologique à la Faculté. Voici le résultat de leurs recherches. Dans le *derme* on voit de la pigmentation très nette dont de nombreuses particules se rencontrent à l'intérieur des fins ramuscles artériels (Mossé) et aussi dans les glandes cutanées qu'elles infiltrent (Potier). Les petits fragments jaunâtres, non coaptés, observés dans les vaisseaux n'en interceptent pas complètement la lumière. Cependant en quelques points, les rameaux vasculaires sont dilatés en amont de ces sortes d'embolies pigmentaires, et donnent l'illusion d'une coupe d'angiokératome. On constate en outre la diffusion du pigment dans le tissu

cellulaire voisin des artères, et aussi entre les vésicules graisseuses ou dans les travées conjonctives formant la charpente du derme. La pigmentation est particulièrement accentuée dans de petits espaces limités, qui répondent aux glandes sudoripares (1). Chacune de ces glandes est infiltrée de pigment, jusque dans son canal excréteur. On en retrouve de petits blocs, mais bien moins nets, dans quelques glandes sébacées.

Dans l'*épiderme*, la substance pigmentaire apparaît à la face profonde du stratum de Malpighi, étendue seulement à la couche des cellules cylindriques reposant sur les papilles du derme. Cette zone qui constitue son siège presque exclusif tranche par sa coloration brune. Les cellules les plus superficielles en manquent d'autant plus qu'elles sont plus rapprochées de la couche cornée, où il n'existe plus de granulations pigmentaires.

(1) DE MASSARY ET POTIER in *Bulletin de la Soc. anat.*, 26 août 1895.

CHAPITRE III

Le pigment du diabète bronzé.

Le pigment se trouve donc diffusé dans tout l'organisme, affectonnant manifestement les appareils glandulaires dans lesquels il s'accumule. On le rencontre dans les vaisseaux, dans les cellules, et dans le tissu conjonctif : il est donc intra-vasculaire, intra-cellulaire et interstitiel.

Les coupes des organes qui en sont imprégnées, subissent de ce fait comme une première coloration naturelle, pouvant jusqu'à un certain point tenir lieu des colorations artificielles pour la reconnaissance et l'orientation des lésions histologiques. Sa coloration persiste d'ailleurs malgré l'emploi des liquides colorants (picro-carmin, hématoxyline, carmin aluné, etc.) et l'étude de ses caractères physiques reste toujours facile. Il se présente sous forme de granulations très fines, souvent accumulées sous forme de blocs ou de vrais petits calculs de 1μ , 2μ et jusqu'à 6 et 8μ . Ces blocs ont des contours nets, plus ou moins régulièrement arrondis, et paraissant de consistance ferme. Leur coloration est variable selon l'épaisseur même des amas, et passant par la gamme de teintes qui vont du jaune pâle au brun roux le plus foncé. C'est du pigment ocre. Toutefois M. Auscher, frappé par la différence de coloration qui existe entre certains de ces amas, a pensé à la coexistence de deux sortes de pigments, ocre et noir, et nous verrons plus tard de quels sérieux arguments il a étayé son opinion.

Les caractères chimiques de ce pigment longtemps inconnus ont été l'objet d'importants travaux récents, qui ne laissent plus de doute sur sa provenance. M. A. Gilbert a, le premier, constaté

sa nature ferrugineuse par la réaction du sulfhydrate d'ammoniaque et de ferrocyanure de potassium. Il rentre donc dans ce groupe de pigments dérivés du sang, étudié depuis longtemps par Perls (1), Quincke (2) et MM. Kelsch et Kiener. Les travaux de M. Gonzalez Hernandez, inspirée par M. Kiener, ceux de M. Potier, de M. Papillon, de M. Brault (3), et surtout de MM. Lapique et Auscher (4) sont venus confirmer et préciser cette notion.

Insoluble dans l'eau et dans l'alcool, le pigment présente une résistance complète à l'action des acides forts, et des alcalis à l'ébullition témoignant ainsi qu'on n'a pas affaire à de simples fragments de globules rouges, mais à une vraie substance minérale dont voici les réactions : Sous l'influence d'une goutte de sulfhydrate d'ammoniaque déposé sur un fragment de l'un des tissus pigmentés, on voit se dessiner peu à peu une coloration vert noirâtre qui passe au noir, et s'accroît considérablement au bout de quelques minutes. En le soumettant à l'action successive du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique, il prend progressivement une belle coloration de bleu de Prusse. Il s'agit donc d'un corps renfermant du fer, et par conséquent dérivé de l'hémoglobine. La forme sous laquelle se présente ce dérivé du fer a été étudiée par Kunkel (5) qui concluait à un *hydrate d'oxyde de fer*. Les arguments qu'il donnait n'étaient pas décisifs et laissaient place au doute. MM. Lapique et Auscher reprenant cette étude ont démontré qu'il s'agissait d'un *hydrate ferrique* par les moyens suivants : « L'analyse d'un échantillon ayant passé 24 heures dans le dessiccateur à acide sulfurique donna une proportion de 53,3 0/0 de Fe. Le calcul pour $\text{Fe}^2\text{O}^3\cdot 2\text{H}^2\text{O}$ donne 57, et 52 pour $\text{Fe}^2\text{O}^3\cdot 3\text{H}^2\text{O}$. Une autre fraction du même échantillon, chauffée lentement jusqu'au rouge sombre,

(1) *Virchow's Arch.*, XXXIX, 1867, page 42.

(2) *Virchow's Arch.* B. XCV, 1885.

(3) *Bulletin de la Soc. anat. Paris*, 31 mai 1895.

(4) *Société de Biologie*, 25 mai 1895.

(5) *Virchow's Arch.*, 1880.

noircit sans dégager aucune fumée ni aucune odeur. Par refroidissement, il reprit la teinte rouge brun de l'oxyde ferrique. La perte de poids était de 21.5 0/0. La perte calculée pour $\text{Fe}^2\text{O}^3, 2\text{H}^2\text{O}$ est de 18,3, et de 25 pour $\text{Fe}^2\text{O}^3, 3\text{H}^2\text{O}$ ».

Il faut donc conclure qu'il s'agit d'un *hydrate ferrique* dont la formule exacte et la proportion d'eau n'ont encore pu être exactement déterminées. Il semble associé à une petite quantité d'impureté que, d'après le mode de préparation, MM. Lapique et Auscher croient être du carbonate de chaux.

M. Lapique a eu l'idée de déterminer la richesse en fer de quelques-uns des tissus imprégnés par le pigment ocre et est arrivé aux conclusions suivantes, dans lesquelles les chiffres représentent la quantité de grammes de fer par mille grammes de tissu. Le sang en renferme par la méthode chimique directe 0,78; par la colorimétrie, c'est-à-dire l'évaluation de la teinte de l'hémoglobine, 0,68 (normalement il en contient environ 0,52). Le foie en contient 11,3, au lieu de 1 à 4 que l'on trouve normalement, ce chiffre normal étant d'ailleurs susceptible de grandes variations chez l'adulte. La rate en contient 4,2 au lieu d'environ 1, chiffre normal. La parotide en renferme 1,5; la sous-maxillaire 0,7. On en trouve 0,16 dans le rein, 0,20 dans le muscle demi-membraneux, et 0,03 dans les parois intestinales. Les ganglions à l'état frais en ont 13,3; après dessiccation 88,8. Cette énorme quantité de fer accumulé dans un ganglion, le fait comparer par M. Lapique à un minerai de fer.

Dans une récente communication à la Société Anatomique, dont il nous est encore impossible de nous procurer le compte-rendu, M. Brault a donné le résultat de ses études sur la pigmentation, où il revient sur les caractères qui distinguent le pigment ocre dont il est ici question et qui se modifie par les réactions ferrugineuses des autres pigments, pigment de la maladie d'Addison, pigment mélanique, et pigment des sarcômes mélaniques qui eux n'ont pas la réaction du fer. Il a observé le même pigment ocre dans un rein provenant du malade de MM. Dieulafoy et Vidal,

mort d'hémoglobinurie paroxystique, dans un angiome musculaire où il y avait du pigment déposé autour des vaisseaux, dans le foie d'un tuberculeux, et dans un sarcôme pie-mérien. Il s'agit dans tous ces cas du pigment ocre de MM. Kelsh et Kiener.

Mais ce pigment est-il bien le seul dont on puisse constater l'existence dans le diabète bronzé ? MM. Lapicque et Auschier disent que non, et décrivent à côté du pigment ocre, un pigment noir d'apparence et de réactions très différentes. Nous allons faire, pour l'exposition et le développement de leur opinion, de fréquents emprunts à leur communication à la Société de biologie.

En comparant la richesse en fer des différents tissus et leur aspect macroscopique, on voit que ce sont les organes colorés en rouge qui donnent les plus grandes quantités de fer : au contraire, les tissus colorés en noir, comme la paroi intestinale, sont pauvres en fer.

D'autre part, en examinant au microscope des dissociations du foie exécutées avec des aiguilles de verre, on voit deux espèces de granulations pigmentaires : l'une correspondant au pigment ocre que nous avons décrit, l'autre constituée par des grains polyédriques de pigment noir, très peu abondants, parfois situés dans l'intérieur d'une cellule, à côté d'un bloc de pigment jaune.

En troisième lieu, quelques essais microchimiques montrèrent que les deux pigments différaient par leurs réactions, les granulations noires se dissolvant dans les alcalis et dans le sulfhydrate d'ammoniaque, contrairement à ce qui se passe pour les granulations ocres.

Telles sont les trois constatations ayant servi de point de départ à leurs expériences, qui ont abouti à la séparation des deux pigments par un procédé dont le détail se trouve expliqué dans le compte rendu de la *Société de biologie* du 25 mai.

Le *pigment noir* n'a pu être obtenu à l'état de pureté ; il se trouve mélangé dans sa solution avec de la gélatine, des alcali-albumines, des nucléines, etc. Abandonnée à elle-même, cette solution complexe perd sa coloration noire pour prendre une colo-

ration rouge. Agitée au contact de l'air, elle redevient noire. Le sulfure ammonique produit aussi ce virage du noir au rouge ; l'agitation à l'air ramène de même la coloration noire. Un fragment d'intestin dissous dans la sonde étendue, nous a donné une liqueur qui présentait sensiblement les mêmes propriétés.

On ne peut affirmer ou nier la présence de fer dans la molécule de ce pigment noir : mais la réaction du sulfure ammonique citée plus haut montre tout au moins que si le fer y existe, c'est à l'état de combinaison très intime, comme dans l'hématine par exemple. De plus, cette décoloration par réduction et recoloration par l'oxygène, le rapprochent de la mélanine. Miura a, en effet, constaté que la mélanine d'un sarcome, injectée à des animaux, reparait dans l'urine sous forme de mélanogène incolore qui noircit par l'oxydation à l'air (1).

Se basant sur des considérations moins approfondies ou moins complexes, M. Marie émet l'idée que les traînées noires pourraient bien être constituées par du sulfure de fer. Ayant conservé pendant quelques jours les pièces d'autopsie dans une solution de formol, il remarqua sur les fragments du foie d'assez abondantes traînées noires formant comme un lacis irrégulier. Ces parties noires semblaient correspondre aux points moins bien imprégnés par le liquide conservateur. Il est donc possible que, sous l'influence d'un commencement de putréfaction, un dégagement sulfhydrique se soit produit qui, réagissant sur le pigment ocre ferrugineux, a déterminé la formation à son niveau du sulfure de fer, reconnaissable à sa coloration noire. M. Marie est ainsi convaincu que la coloration bleu ardoisé si singulière, fréquemment observée sur le péritoine et l'intestin des malades morts de diabète bronzé, doit être la conséquence d'une transformation plus ou moins prononcée en sulfure de fer du pigment ocre renfermé dans ces tissus. « Je me demande, ajoute M. Marie, s'il n'y a pas lieu également d'invoquer cette réaction pour expliquer les aspects divers présentés par la bile contenue dans la vésicule ».

(1) *Arch. de Virchow*, CVII, 1887.

Cette opinion de M. Marie est difficilement conciliable avec les faits énoncés par MM. Lopicque et Auscher, en particulier avec l'absence à peu près complète du fer dans ces tissus noirs, et avec la solubilité du pigment noir dans les alcalis.

Gardons-nous toutefois à l'heure actuelle de toute conclusion ferme. Ces faits sont intéressants à noter mais ne suffissent pas, malgré le soin qui y a été apporté et la compétence des expérimentateurs, à entraîner une conviction absolue au sujet du caractère et de la signification du pigment plus noir qu'on observe à côté du pigment ocre. Il suffit de se rappeler le nombre d'opinions contradictoires qui encombrent l'historique très compliqué de l'étude des pigments noirs (1), pour désirer de nouvelles recherches sur de nouveaux cas, et rester sur une prudente réserve.

(1) V. DE TOLEDO Y HERRARTE, *De la Mélanose hépatique*. Thèse 1894. — Dans cette thèse, très riche en documents intéressants, on prête à M. Letulle l'opinion de l'identité du jugement dans le sarcome mélanique du foie, la cirrhose pigmentaire diabétique, et le foie palludéen. Nous sommes autorisés à dire que M. Letulle n'a jamais rien affirmé de semblable.

CHAPITRE

Étiologie. — Pathogénie.

Le diabète bronzé a une incontestable prédilection pour le sexe masculin, qu'il frappe dans la seconde moitié de l'âge adulte entre 30 et 60 ans. A ces constatations banales s'arrêtent nos notions étiologiques sur cette affection. On a bien voulu faire jouer un rôle important à l'alcoolisme ; mais outre que son absence est explicitement signalée dans plusieurs observations, il n'est guère noté dans les autres qu'avec des symptômes légers et tels qu'on en rencontre chez la très grande généralité de la clientèle hospitalière. Comme les observations ne portent dans ce milieu que sur des alcooliques, il n'est pas étonnant qu'une fois de plus on ait donné une grande importance à l'éthylisme dans l'étiologie du diabète bronzé. Rien n'est moins certain. L'influence des autres tares quelquefois observées dans les antécédents des malades, telles que la syphilis, l'impaludisme, n'est pas non plus du tout établie.

Un fait semble plus nettement ressortir de l'étude des observations, c'est qu'il ne s'agit pas d'une affection venant à un moment donné compliquer un diabète gras, mais d'un syndrome d'une durée relativement courte évoluant tout d'une pièce et survenant chez des gens dont les conditions d'existence ne sont guère confortables.

La pathogénie de cette affection n'est pas mieux connue et restera l'objet de discussions tant que l'expérimentation n'aura pas positivement fixé quelques points et posé des jalons. Aussi, après avoir songé à donner une grande extension à ce chapitre, allons-nous nous borner à un simple résumé des théories émises jusqu'à ce jour, accordant cependant un peu plus de développe-

ment à celle qui nous semble la plus probable après les constatations plus minutieuses faites dans ces derniers temps.

Lorsque MM. Hanot et Chauffard découvrirent cette maladie, ils firent suivre l'exposé de leurs observations d'une théorie pathogénique extrêmement intéressante, qu'avec son éloquente précision scientifique M. Chauffard a reprise dans le *Traité de médecine* pour la sauvegarder des atteintes portées par des théories rivales. Voici l'exposé très succinct de leur opinion : « Sous l'influence combinée de l'hyperglycémie, de sa lésion préalable déterminante, et de l'insuffisance circulatoire créée par l'endartérite diabétique, la cellule hépatique subit un trouble évolutif dans sa fonction chromatogénique, et devient le siège d'une hypergenèse pigmentaire... ou plutôt *dysgenèse pigmentaire*, puisqu'il s'agit d'une élaboration non seulement surabondante, mais déviée du pigment hépatique (1) ». Formé dans le foie, le pigment se diffuse ensuite dans tout l'organisme par embolies ; les preuves de cette double opinion résident en ces deux constatations : 1° le foie peut être le seul organe pigmenté, et en tous cas on ne saurait nier la localisation élective du pigment dans la glande hépatique ; 2° la dissémination embolique existe puisque M. Letulle en a observé et figuré la démonstration dans les capillaires du poumon, de même d'ailleurs, ajouterons-nous, que M. Mossé dans les capillaires du derme. En somme, et comme ils le disent eux-mêmes dans leur première communication il y aurait ici prédominance d'hypergenèse pigmentaire, comme il y a hypergenèse biliaire dans la cirrhose hypertrophique biliaire. Résorbé par les vaisseaux capillaires le pigment noir aurait diffusé dans l'organisme tout entier produisant ici cette mélanodermie qu'il est intéressant de rapprocher, au point de vue clinique, de l'ictère de la cirrhose biliaire primitive. Pour montrer enfin que, d'après eux, il ne s'agit vraiment que d'une affection hépatique, ils intitulèrent leur communication : cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le dia-

(1) CHAUFFARD, *Traité de médecine*, p. 896.
DUTOURNIER

bête sucré. Ajoutons qu'à l'époque où parut cette très importante communication, ses auteurs étaient peut-être un peu entraînés à concentrer leur attention sur le foie que leurs travaux antérieurs avaient si puissamment contribué à faire connaître, et dont ils précisaient d'ailleurs une nouvelle lésion.

Trois ans plus tard, M. Letulle ayant recherché plus complètement les lésions des autres organes, les vit atteints de pigmentation et trouva dans cette généralisation même une objection à la théorie embolique avec formation exclusive du pigment dans le foie. Examinant alors les fibres musculaires du cœur, il observa nettement que les fibres-cellules sont chargées d'un pigment, qui éclate pour ainsi dire hors de son enveloppe, pour tomber dans les espaces interfasciculaires. Il conclut qu'il s'agit d'une surcharge pigmentaire des organes, non pas venue du foie, mais due à la destruction de l'hémoglobine, dont le résidu, c'est-à-dire le pigment hématique s'accumule dans les organes et les tissus les moins aptes à la résistance. L'hémoglobine ainsi détruite, est l'hémoglobine de constitution et dégénère *in situ* ; il ne s'ensuit cependant pas que l'hémoglobine de la circulation ne soit pas, elle aussi, altérée, mais ce ne seraient que des lésions concomitantes. Et voici maintenant son opinion pathogénique : la cachexie diabétique progressive, qui résulte des déperditions considérables et des altérations dégénératives, constitue un terrain pathologique éminemment favorable aux diverses dégénérescences communes à toutes les maladies organiques prolongées. « Le sang, ce tissu le plus directement impressionné par le sucre en excès, souffre dans ses éléments les plus nobles les globules rouges, et peut s'altérer profondément, surtout, peut-être, lorsque la glande hépatique, ce puissant émonctoire du sang, est désorganisée par la cirrhose. Ainsi s'expliquerait, sans doute, la subordination de la dégénérescence pigmentaire de l'hémoglobine aux altérations chroniques progressives du foie.

Reprenant ces notions pathogéniques, M. Gonzalez-Hernandez a apporté, sur les conseils et sous la direction de M. le professeur

Kiener l'appoint de précieuses recherches. Le premier il a déterminé, ainsi que nous l'avons vu au chapitre du pigment, son origine hématique et conclu à sa complète analogie avec celui que Quinke a trouvé dans le foie, les reins et le pancréas de malades atteints d'anémie pernicieuse. C'était un grand pas de fait, puisque le diabète bronzé n'était plus alors une maladie à lésions d'ordre tout à fait spécial, mais présentait des analogies avec d'autres maladies auxquelles elle pouvait être par conséquent assimilable jusqu'à un certain point. Et de fait, voici que surgissent des maladies à lésions pigmentaires semblables, les unes expérimentales telles que celles déterminées sur les animaux par le sulfure de carbone et la toluylendiamine (1) ou les infections à streptocoques (F. Bezançon), et les autres constatées chez l'homme telles que l'hémoglobinurie paroxystique (Brault) ou certaines cirrhoses des tuberculeux (Toupet et Brault), ou, d'une façon générale, tout état dans lequel existe une active destruction de globules rouges sanguins, ainsi qu'il survient dans un grand nombre de dyscrasies. Dans toutes ces affections, le processus d'altération du sang échappe, on n'en constate que le dernier terme de transformation, ou en tous cas le plus visible qui est le pigment.

L'anatomie pathologique nous a montré que ce pigment prédomine d'une façon très manifeste au niveau des organes glandulaires, sauf que par une exception encore inexplicable, il manque presque complètement dans les reins. Il est juste de dire qu'il est surtout abondant au niveau du foie, mais ne peut-on expliquer cette surabondance par le rôle important de la cellule hépatique et l'énorme quantité de sang qui traverse cet organe. Pourquoi lui attribuer d'ailleurs la propriété exclusive d'arrêter les déchets de l'hémoglobine? Ne vaut-il pas mieux considérer cette imprégnation pigmentaire comme un phénomène secondaire, au même titre que celle des autres organes et comparer cette

(1) KIENER et ENGEL C. R. de l'Académie des sciences, 12 septembre 1887, p. 465.

surcharge ferrugineuse des tissus à celle des autres maladies, où il se fait une active destruction de l'hémoglobine. Quincke qui a étudié cet état morbide, attribue aux leucocytes le rôle de distributeurs du pigment ; mais MM. Kiener et Engel ont démontré par des expériences sur des animaux, avec le sulfure de carbone et la toluylendiamine, que le pigment n'est pas transporté dans les organes, mais qu'il est formé aux dépens de l'hémoglobine dissoute et extravasée dans leurs cellules.

Quoi qu'il en soit, il semble exister une altération physique et chimique du sang qui, jointe à l'hyperglycémie, le rend absolument impropre à la nutrition : « D'autre part l'imprégnation générale des tissus et des organes par le pigment entraîne des lésions anatomiques et des troubles fonctionnels généralisés. L'émonction se fait mal, d'où imminence chaque jour plus grande de l'auto-intoxication et de la déchéance rapide de l'état des forces » (Mossé).

Dans la double lésion, pigmentaire et scléreuse, observée histologiquement dans les organes, il est difficile de dire, à leur simple inspection, et malgré qu'on y ait cherché des indices de quelque valeur, le rapport chronologique qui peut exister entre l'une et l'autre. M. Mossé a émis à ce propos une opinion séduisante : « Toutes les fois, dit-il, que la circulation charrie un sang toxique ou de composition adultérée, il se développe plus ou moins vite dans le foie une réaction inflammatoire périvasculaire (cirrhose alcoolique, diabétique, cardiaque) ; on comprend donc que la présence du pigment dans les vaisseaux et les cellules détermine un processus scléreux. Celui-ci peut être le premier en date. Il peut venir s'ajouter à une sclérose déjà déterminée dans cet organe, soit par le diabète seul (Hanot, Sabourin, Troisier, Brault), soit par le diabète et l'alcoolisme, comme c'était le cas chez notre malade et dans d'autres observations de cirrhose pigmentaire (Barth, Letulle). En un mot, s'il faut admettre avec Hanot et Chauffard qu'il existe au cours de certains diabètes sucrés une cirrhose spéciale pigmentaire, nous inclinons à penser que

dans ces diabètes, la coexistence de la mélanémie et de l'hyperglycémie contribue pour une très grande part à la production de cette cirrhose qui pourrait être souvent effet au lieu d'être cause ».

M. Gonzalez émet une autre opinion, et, se basant toujours sur les expériences de MM. Kiener et Engel, cherche une explication plus complète et plus détaillée. Pour éliminer la grande quantité de l'hémoglobine dissoute, les cellules glandulaires sont soumises à un excès de travail qui se traduit d'abord par une infiltration finement granuleuse, se colorant en vert noirâtre par l'action du sulfure ammoniacal. Puis elles s'altèrent, s'atrophient; peu à peu le protoplasma est remplacé par des blocs de pigment. Finalement elles deviennent absolument impropres à l'élimination, et le pigment serait alors repris par la circulation lymphatique. Le passage de ce pigment irrite les parois des vaisseaux lymphatiques; il se fait une prolifération de tissu conjonctif, et c'est ainsi que débiterait la sclérose des organes.

Si les organes glandulaires peuvent suffire à leur fonction d'élimination, les lésions y restent plus ou moins exclusivement limitées: Ce sont les cas où le foie est le siège presque unique de l'infiltration pigmentaire; la peau et les autres tissus sont indemnes. Si les glandes sont insuffisantes dans leur rôle d'émonctoires, les lésions sont beaucoup plus étendues (Gonzalez).

En associant, dans leur sens le plus large, les opinions de M. Mossé et M. Gonzalez, on arrive à un processus pathogénique très attrayant pour l'esprit:

1° Dissolution de l'hémoglobine provoquée par une cause générale encore inconnue, dans laquelle le diabète peut avoir une influence;

2° Cette dissolution de l'hémoglobine a, comme résidu visible, le pigment;

3° Ce pigment infiltre et altère les cellules glandulaires qui s'efforcent de l'éliminer, à tel point qu'elles en perdent leurs fonctions, et ne sont plus que des masses pigmentaires qu'englobe

le tissu de sclérose. Sa présence au sein des tissus, son passage dans les vaisseaux avec un sang adultéré d'autre part, doivent être l'une des grandes causes de la sclérose des organes glandulaires ;

4° Si ils deviennent impropres à leurs fonctions éliminatrices, le pigment, au lieu de se limiter à eux, se répand à tous les organes et à la peau.

Qu'il nous soit enfin permis d'émettre une dernière hypothèse à propos du symptôme diabète. Dans le cours de l'affection que nous étudions, il se comporte à la façon du diabète pancréatique : même début brusque, même amaigrissement très précoce, même dénouement rapidement fatal ; la quantité de sucre est de 200 à 300 grammes, sauf à la période finale où elle diminue ou disparaît. D'autre part, toutes les fois que dans les autopsies on a fait l'examen histologique du pancréas, on l'a trouvé profondément malade, doublement atteint de sclérose et de dégénérescence pigmentaire. Le foie et le pancréas sont donc tous deux atteints de profondes altérations anatomiques. Or, ces deux organes sont « unis par une corrélation fonctionnelle tellement étroite, au point de vue de la glycémie normale et pathologique, qu'ils sont considérés à l'heure actuelle, comme deux parties couplées de l'appareil glycoso-formateur » (Mossé).

Il est donc probable que nous nous trouvons en présence d'un diabète pancréatique. Et comme d'autre part les lésions scléreuses et pigmentaires des organes glandulaires nous semblent secondaires et dues aux conséquences de la dissolution hémoglobinique, il en résulte que *sous toutes réserves*, puisqu'on ne peut appuyer son opinion sur aucun fait expérimental positif, il est permis de considérer le diabète bronzé comme *une maladie distincte, et non pas comme une complication, dont le diabète ne serait plus la cause, mais l'effet, et qui serait produite de toute pièce par une altération sanguine dont le phénomène déterminant reste inconnu*. Cette nouvelle conception aurait le mérite de faire rentrer le diabète bronzé dans le grand cadre

des maladies à lésions pigmentaires, dont il représenterait une forme grave ou une période avancée.

M. Mossé semble espérer une autre solution pathogénique. « Le rôle important, dit-il, attribué aux lésions du système nerveux dans la pathogénie du diabète, comme dans la genèse de la maladie d'Addison, laisse penser qu'on pourra peut-être trouver dans un trouble de l'innervation viscérale, dans une lésion matérielle des riches plexus des filets ou des ganglions nerveux de l'abdomen, le point de départ initial du complexe que nous venons d'étudier ». Cette opinion semble au contraire de moins en moins probable, parce que les quelques examens du plexus solaire qui aient été faits sont toujours restés négatifs, et que surtout le pigment de la maladie d'Addison, différent de celui du diabète, ne permet d'établir une relation étiologique entre les deux affections.

CHAPITRE V

Pronostic. — Diagnostic. — Traitement.

Le diabète bronzé est donc une affection extrêmement grave. La rapidité de son évolution ; l'extraordinaire faiblesse qu'elle provoque et qui met le malade dans l'incapacité de travailler ; l'état de déchéance lentement progressive arrivant jusqu'à causer la mort par son exagération même, tandis que l'intelligence intacte assiste à ses progrès ; la mort enfin, terminaison fatale, certaine de cette maladie, tout contribuerait à la faire ranger parmi les plus lamentables, si l'absence presque complète de douleurs ne venait un peu atténuer la cruauté de ce tableau. La maladie peut ne pas marcher tout d'une traite jusqu'à son dénouement ; mais les rémissions que nous avons déjà signalées et qui sont souvent sous la dépendance d'une thérapeutique bien entendue, sont toujours trompeuses et n'ont qu'une éphémère durée. Il est des symptômes dont l'apparition simultanée indique une fin très prochaine, et constitue un point d'orientation précis pour le pronostic, ce sont : l'exagération du volume de l'ascite, la diarrhée et la disparition du sucre des urines.

Le diagnostic de cette affection est facile lorsque se trouvent réunis les trois symptômes qui en sont la base : glycosurie, troubles abdominaux, parmi lesquels la cirrhose hépatique est le signe prédominant et le plus directement constatable et la mélanodermie. L'absence absolue de glycosurie, à une époque quelconque de la maladie, doit, même en la présence des autres signes, et en l'état actuel de nos connaissances, faire éliminer ce diagnostic, ou tout au moins commander la plus grande réserve, soit que l'affection puisse vraiment évoluer sans sucre dans les urines, soit

que ce symptôme puisse ne se produire que très tard ou durant une très courte période qui a passé inaperçue. La mélanodermie est un signe de première importance pour la détermination du diagnostic. En son absence il est certain qu'on ne peut que prévoir la maladie, comme l'a fait M. Letulle à propos de sa première observation ; rapprochant les symptômes diabète sucré, cirrhose hépatique, et rapidité de la consommation, qu'il observait chez son malade, et malgré l'absence de pigmentation cutanée, il sut annoncer qu'il devait être en face des dernières phases du diabète bronzé.

Donc, en présence d'un gros foie, si les urines sont pâles, abondantes, renferment du sucre, si la rate n'est pas volumineuse, si la débilité du malade s'accroît rapidement, il faut penser à la possibilité des lésions pigmentaires, se rappelant d'ailleurs que les lésions hépatiques dans le *diabète* sont rares, si l'on en excepte la dégénérescence graisseuse, qui ne s'accompagne pas en général, de symptômes abdominaux aussi intenses que ceux du diabète bronzé. Ces mêmes raisons permettront aussi de ne pas confondre la mélanodermie des diabétiques pigmentaires avec la teinte bistrée quelquefois très sombre des vieux hépatiques.

Quelques symptômes du diabète bronzé : maigreur très accentuée, cachexie extrême, troubles de l'alimentation, hypertrophie du foie, font quelquefois songer à la possibilité d'un cancer primitif ou secondaire de cet organe. Cette erreur est d'autant plus possible que l'association du *cancer* et du diabète est loin d'être une chose rare. M. Chauffard a eu la complaisance de nous montrer, dans son service de l'hôpital Cochin, un malade fort intéressant chez lequel on observait un gros foie et du diabète sucré ; et comme en outre, il était arrivé à une période cachectique très avancée, ses téguments et particulièrement sa face avaient pris une coloration bistrée spéciale. Mais le foie au lieu d'être lisse, uni, à bord tranchant bien dessiné, présentait au niveau du creux épigastrique une bosselure très nette qui ne pouvait certai-

nement être qu'un *marron* d'épithélioma secondaire du foie. L'examen très attentif de cet organe pourra dans la plupart des cas établir de la sorte le meilleur point de repère.

La *syphilis hépatique*, toujours difficile à reconnaître, se présente avec des symptômes variables dont quelques-uns simulent le diabète bronzé : émaciation extrême, troubles digestifs, œdèmes ; mais le foie n'a pas du tout les caractères de la cirrhose pigmentaire. Il peut être quelquefois atrophie, ce qui est une extraordinaire exception dans le diabète bronzé, il est plus souvent hypertrophié, et, soit qu'il reproduise alors le type de l'hépatite nodulaire gommeuse, soit celui de l'hépatite scléreuse diffuse, il est toujours irrégulier, bosselé, quelquefois profondément anfractueux. En outre dans certains cas, — rares il est vrai, — l'influence du traitement spécifique pourra changer une présomption en certitude.

Une affection peut simuler d'une façon presque absolue celle que nous étudions, c'est le *sarcome mélanique* du foie. Mettons en présence deux malades atteints de l'une et l'autre affection à une période avancée de leur évolution : la mélanodermie s'observe chez les deux, car il n'est pas rare de voir la teinte du malade qui a du sarcome mélanique devenir brune sur toute la surface du corps ; chez les deux, le foie est gros, lisse et d'une consistance dure, la rate n'est pas hypertrophiée, il y a un peu d'ascite, les désordres digestifs sont intenses, la cachexie est extrême ; il n'y a pas, il est vrai, de sucre dans les urines de l'un, mais si l'on veut bien se rappeler que la glycosurie disparaît souvent dans les derniers temps du diabète bronzé, on comprendra combien l'hésitation est permise. Mais l'examen des urines tranche la question. A la suite de nombreux travaux (Eiselt, Boltze, Pollack, Heurtaux) parus sur l'urologie dans le sarcome mélanique, on sait que les urines des malades atteints de cette affection renferment une *matière mélanogène* (Heurtaux) qui se manifeste par une double réaction : 1° exposées à l'air, les urines claires au moment de leur émission prennent, par oxydation lente, une

teinte noire foncée, comme si une certaine quantité d'encre de Chine y avait été mêlée ; 2° sous l'influence de réactifs, parmi lesquels le perchlorure de fer tient le premier rang (Pollack) les urines prennent immédiatement une coloration noire extrêmement accentuée. Nous devons encore à l'extrême amabilité de M. Chauffard d'avoir pu observer l'une et l'autre réactions chez un de ses malades. La valeur semiéiotique de cette mélanurie est telle que Stiller arriva à faire le diagnostic de mélanose avant l'apparition d'aucun signe de néoplasme.

La *cachexie paludéenne* a de nombreux points de ressemblance avec le diabète bronzé : « La lecture des observations, dit M. Kienner, ne laissera aucun doute sur les analogies qui existent entre cette forme de cachexie paludéenne et la cachexie diabétique. Quelque différente que soit leur origine, les deux cachexies ont des symptômes communs et une marche similaire.... Nos malades (paludéens) présentent en effet un affaiblissement et un amaigrissement progressifs, une coloration sombre et bronzée de la peau contrastant avec la pâleur des muqueuses, l'hypertrophie douloureuse du foie et dans les derniers jours de la vie un état soporeux ou comateux, des ecchymoses et des pétéchies ».

Mais chez les paludéens l'hypertrophie de la rate est constante et considérable, il existe des accès de fièvre rebelle, enfin, la teinte de la peau, qui est brun foncé, diffère de celle des diabétiques pigmentaires qui est d'un gris plombé, presque bleuâtre.

La mélanodermie et l'asthénie musculaire du diabète bronzé peuvent faire croire à une *maladie d'Addison*. Bien des symptômes cependant permettent d'établir des différences entre ces deux affections. Il y a mélanodermie, c'est vrai, dans les deux cas, mais avec des caractères très tranchés : 1° la teinte n'est encore pas ici celle du diabète bronzé, mais elle est plus brune et rappelle assez exactement celle du mulâtre ; 2° au lieu d'être uniformément répandue quoiqu'avec des intensités moindres, la pigmentation de la maladie d'Addison se fait par plaques, par taches rappelant celles du vitiligo ; 3° tandis qu'il est de règle presque absolue de ne

rien trouver sur les muqueuses dans le diabète bronzé, la pigmentation s'y imprègne par plaques dans la maladie d'Addison (face interne des joues, lèvres, gencives, voile du palais, petites lèvres, gland, etc., etc...). En outre, la recherche du sucre dans les urines et l'exploration hépatique pour en déterminer le volume achèveront d'affermir le diagnostic.

Nous ne dirons qu'un mot de deux autres hyperchromies cutanées qui peuvent à la rigueur prêter à confusion, ce sont l'*argyrie* et l'*arcenicisme*.

Les personnes qui absorbent pendant longtemps, dans un but thérapeutique ou autre, des sels d'argent, sont susceptibles de voir leurs téguments prendre une teinte qui se rapproche énormément de celle du diabète bronzé ; elle est ardoisée, avec des reflets brunâtres et presque métalliques. Les muqueuses sont quelquefois intéressées. M. Duguet assure même que le premier symptôme de l'*argyrie* est constitué par un liseré bleuâtre situé aux gencives et analogue au liseré des saturnins. La peau de ces malades se comporte un peu à la façon des plaques photographiques et s'exagère sur les parties directement exposées à la lumière.

L'emploi longtemps prolongé de l'*arsenic* donne également à la peau une teinte brune particulière qui peut être généralisée à tout le corps.

Dans les deux cas, l'absence des grands symptômes du diabète bronzé et surtout les antécédents du malade permettront facilement d'éviter une erreur.

Il faut prendre garde aussi de ne pas donner une fausse interprétation à la mélanodermie observée chez les malheureux qui sont les victimes invétérées de la *phtiriase*. Sous l'influence du grattage incessant la peau s'épaissit, s'indure, et se revêt d'une pigmentation qui devient de plus en plus foncée. Les vieillards et les cachectiques y sont particulièrement sujets. On comprend la possibilité de rencontrer cette lésion associée au diabète, et d'établir une relation entre deux symptômes de cause si différente. Cette erreur sera sûrement évitée si l'on considère les

caractères particuliers de cette hyperchromie cutanée : elle est prédominante dans les points les plus fréquemment atteints par le grattage, c'est-à-dire la région interscapulaire, le pourtour du cou et la ceinture ; en outre la peau a subi un épaissement tout particulier ; enfin l'association des lésions de grattage (crouelles sanguines, lésions eczématiformes, etc.) ne permet guère de se méprendre sur la véritable origine de la mélanodermie.

Nous ne dirons rien du *traitement* de cette affection, n'ayant pas eu l'occasion de constater une thérapeutique, dont l'influence bienfaisante ait été d'une réelle importance. Le régime anti-diabétique a dans tous les cas été institué, ayant souvent amené une disparition du sucre plus ou moins complète et durable, mais sans avoir provoqué de grande amélioration sur la marche générale de l'affection, ni retardé l'effrayante cachexie. C'est contre elle qu'il faut diriger l'effort de la thérapeutique. Pour cela, on nourrira les malades le plus substantiellement possible en évitant les aliments féculents et sucrés et en se rapprochant le plus qu'on pourra du régime de Cantani, à la viande et aux graisses. Comme médicaments on prescrira surtout ceux qui passent pour avoir une heureuse action sur la nutrition, tels par exemple que les arsénicaux, les glycérophosphates, l'huile de foie de morue, etc.

OBSERVATIONS

OBS. I. — V. A. TROUSSEAU, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 2^e édition, p. 672.

OBS. II. — Mélanodermie. Hypertrophie du foie et diabète. Observation de MM. HANOT ET CHAUFFARD, *Revue de médecine* 1882, p. 387.

OBS. III. — Diabète sucré. Cirrhose hypertrophique du foie avec pigmentation cutanée et viscérale. Mort. Observation de MM. HANOT et CHAUFFARD, *loc. cit.*, p. 393.

OBS. IV. — Diabète. Cirrhose hépatique. Mélanodermie. Rétraction des deux aponévroses palmaires. Examen clinique du liquide ascitique. Cirrhose bi-veineuse pigmentaire. Pigmentation de la peau, du cœur, des poumons et de la rate. Observation de M. LETULLE, *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1885, p. 407.

OBS. V. — Diabète sucré ; rétraction des deux aponévroses palmaires ; cirrhose hypertrophique sans mélanodermie et sans ascite ; purpura hemorrhagica ; glycosurie persistant jusqu'à la mort : cirrhose pigmentaire avancée ; dégénérescence graisseuse d'un grand nombre de cellules hépatiques non pigmentées ; ilots d'hépatite nodulaire. Observation de M. LETULLE, *loc. cit.*, p. 414.

OBS. VI. — Diabète sucré. Plaques ecchymotiques avec aspect gangréneux. Cirrhose atrophique pigmentaire du foie. Ascite. Peu d'amaigrissement. Mort à la suite d'abcès multiples. Observation de M. LUCAS CHAMPIONNIÈRE ; examen histologique par M. HANOT, *Archives de physiologie*, 1886, p. 63.

OBS. VII. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Observation de MM. A. BRAULT et L. GALLIARD, *Archives générales de médecine*, janvier 1888, p. 40.

OBS. VIII. — Cirrhose hypertrophique du foie chez un diabétique ; mélanodermie, cachexie rapide ; granulie pulmonaire ultime. Pigmen-

tation du foie, du pancréas, des ganglions mésentériques et de la peau. Observation de M. BARTH, sans examen histologique, *Bulletin de la Société anatomique*, 1888, p. 560.

Obs. IX. — Diabète maigre et mélanodermie. Cirrhose pigmentaire du foie et du pancréas. Examen histologique de la peau. Observation communiquée au Congrès de Lyon par M. le professeur MOSSÉ, *Comptes rendus du Congrès français de médecine*, Lyon, 1894 p. 777.

Obs. X dont il n'existe que le résumé suivant, in FRERICH, *Traité du diabète*, page 154, n° 27. — A... S... cordonnier, 56 ans, mort après six mois de diabète, de pneumonie gangréneuse du lobe supérieur gauche.

AUTOPSIE. A côté des lésions de l'appareil respiratoire on constate un cœur très flasque ; le muscle est friable. *Estomac* dilaté, muqueuse épaissie, verruqueuse, ganglions mésentériques en partie très hypertrophiés et d'une teinte blanche. *Foie* un peu gros, consistance ferme, couleur brune diffuse. *Rate* grosse et molle. *Pancréas* atrophié. *Reins* jaunes bruns, sombres, sans lésions.

REMARQUES. — *Couleur café particulière des reins, du pancréas, des glandes sous-maxillaires, de la glande thyroïde, et de la séreuse intestinale.*

Obs. XI dont il n'existe non plus que le résumé suivant in FRERICH, *Traité du diabète*, page 152, n° 24. — F... B... ouvrier, 34 ans, mort après deux ans de maladie, des conséquences du diabète.

AUTOPSIE. Lésions de bronchite chronique. Symphyse cardiaque. *Estomac* dilaté, muqueuse épaissie ; intestins très longs ; ganglions mésentériques un peu hypertrophiés. *Foie* très hypertrophié (2.990) ; acini volumineux, consistance ferme, couleur brune foncée : nombreux foyers d'un gris jaune, miliaires, ou atteignant le volume d'un grain de che-nevis, à contenu liquide, presque puriforme. *Rate* un peu hypertrophiée. *Pancréas* d'aspect et de volume normaux, d'une couleur de café ; poids, 134 grammes. *Reins* normaux.

REMARQUES. — *Pigmentation particulière, couleur café, des plexus cho-roïdes, des ganglions lymphatiques, du pancréas et du péritoine viscéral.* Peu de sucre dans la veine porte, beaucoup dans le sang du cœur droit.

Obs. XII et XIII. Zwei Falle von Diabetes Mellitus und Lebercirrhose, *Berlin. klin. Woch.*, n° 34, p. 815, 21 août 1893.

Ces deux observations n'ont aucune valeur, et nous ne les citons que pour mémoire.

Obs. XIV. — *Diabète. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire.* — Observation inédite due à l'extrême obligeance de M. RENDU, médecin de l'hôpital Necker, et de notre ami le Dr TRIBOULET. Nous les prions de vouloir bien agréer l'expression de nos remerciements.

L. M..., âgé de 47 ans, charpentier, remarquablement vigoureux il y a peu de temps, se présente à la consultation avec un amaigrissement considérable, et une grande diminution des forces : les traits sont tirés, les pommettes couvertes de varicosités ; le fond du teint terreux ; la conjonctive offre un peu de subictère ; enfin l'amaigrissement des membres de la face et du tronc, contrasté avec une saillie assez prononcée de l'abdomen. Il entre le 27 mai 1892 dans la salle Chauffard.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Bonne santé habituelle. Pas d'alcoolisme, ni de syphilis. Il y a deux ans il aurait éprouvé des douleurs dans l'hypochondre droit.

Depuis deux mois, affaiblissement général très prononcé, avec abattement, tendance à l'engourdissement, aux somnolences. En même temps perte d'appétit coïncidant avec une soif vive. Amaigrissement très rapide. A son entrée, les troubles de la nutrition prédominent : langue blanche, pâteuse, bouche sèche, sans troubles digestifs proprement dits, sans pituites, ni vomissements ; pas de gonflement du ventre après le repas, pas de constipation ni de diarrhée. Il existe une ascite très légère, sans circulation collatérale. Le foie est douloureux et volumineux : il descend à 6 travers de doigt au-dessous des fausses côtes, et, à la percussion, il donne sur la ligne axillaire une étendue de matité de 20 centimètres et au delà. La rate est à peine tuméfiée.

Les urines sont très abondantes atteignant en moyenne 5 à 6 litres par 24 heures. Claires, de couleur jaune pâle, elles ne sont pas sédimenteuses. Elles ne renferment pas d'albumine : on y trouve 21 grammes de chlorures, 30 grammes d'urée et 18 grammes de sucre.

Rien aux poumons, ni au cœur. Jamais de fièvre.

Depuis longtemps sujet à des épistaxis intermittentes, le malade ne passe plus maintenant une matinée sans moucher du sang.

Depuis quelque temps prostration, vertiges et étourdissements. Du côté de la motilité un peu de tremblement de la langue et des lèvres ; crampes musculaires fréquentes dans les membres inférieurs : il y a abolition des réflexes tendineux. La sensibilité est intacte. Pas de troubles sensoriels.

La peau est rugueuse, écailleuse, remarquablement sèche ; de plus, outre une coloration foncée due à l'action du grand air et du soleil, se montre une pigmentation bronzée avec reflets argentins qui paraît avoir débuté récemment et semble nettement s'accroître sous nos yeux depuis quelques jours, en même temps qu'elle gagne en surface ; actuellement elle est surtout prononcée au niveau de la face dorsale des mains, des poignets ; elle gagne les avant-bras, se montre à la face où elle tend à masquer une partie des varicosités de la face. Du côté des muqueuses, il y a une sécheresse marquée de la bouche, un peu de gingivite et les dents perdent de leur solidité.

Traitement : 4 pots de limonade, une demi-bouteille d'eau de Vichy, et une cuillerée de la solution d'arséniate de soude. Bicarbonate de soude, 4 grammes. Extrait thébaïque, 1 pilule de 0 gr. 05 centigrammes.

7 juin. — Analyse des urines : V = 8 litres. Urée, 25 à 30 grammes. Chlorure, 16 grammes. Sucre, 125 gr. 20.

Dès le mois de juillet, cachexie très prononcée. Sécheresse remarquable des téguments avec desquamation farineuse disséminée. La teinte est légèrement grise et sale, mais la pigmentation ardoisée des premiers temps a disparu. Symptômes fonctionnels toujours les mêmes : polydipsie et polyphagie.

Céphalée intense, surtout matutinale, qui rend tout effort d'attention impossible, et s'accompagne de douleurs oculaires, d'apparition de mouches volantes et de larmoiement. Les urines ne subissent guère de modifications.

En août, la cachexie s'accroît. L'appétit se perd, tandis que s'installe une constipation opiniâtre. Une glossite intense survient qui laisse la langue dépouillée, vernissée, rouge vif.

En septembre, la cachexie augmente toujours. Le malade, qui pesait 65 kilos en juillet, ne pèse plus que 59 kilos. Dans le cours de ce mois se montrent du 15 au 25 deux furoncles de la barbe, au niveau de la région zygomatique, évoluant successivement des deux côtés. Ils s'accompagnent de phénomènes inflammatoires et douloureux ordinaires, et guérissent rapidement après incision. D'autre part, le malade tousse et présente une certaine expectoration muco-purulente, sans que, d'ailleurs, on puisse découvrir de réels signes d'auscultation.

C'est dans les derniers jours du mois que se font les progrès les plus rapides de l'état cachectique : amaigrissement extrême, chaque jour plus accusé ; état de torpeur intellectuelle très prononcée ; anorexie

absolue. Le malade se lève à peine, titube en marchant et se tient aux barres du lit.

A partir du 28 septembre, il ne se lève plus que pour uriner.

Le 1^{er} octobre, céphalée intense, somnolence, difficulté et lenteur des réponses, sans dyspnée, sans phénomènes cardiaques ; asphyxie des extrémités.

2. — Somnolence quasi-comateuse le matin ; dans l'après-midi le coma véritable s'établit, et lentement le malade s'affaiblit pour mourir le 3 octobre. On recueille un litre d'urine, renfermant 62 grammes de sucre, et 6 gr. 4 d'urée.

AUTOPSIE le 4. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — *Tube digestif.* L'estomac est dilaté ; muqueuse blanche, comme lavée.

Foie, pèse 2685 grammes. L'hypertrophie porte spécialement sur le lobe droit qui descend dans la fosse iliaque ; le lobe gauche est réduit à l'état de languette. Capsule de Glisson, non épaissie. Péritoine hépatique sans adhérences, ni épaississements. A la coupe, consistance dure, non fibreuse. Couleur rousse franche ; apparence de granulations à la vue, mais non au toucher. *Vésicule* petite, renfermant peu de bile.

Rate, pèse 250 grammes ; molle, mais avec tractus marqués. Sa capsule est épaissie avec plaques fibro-cartilagineuses.

Pancréas visiblement atrophié, pèse 115 grammes. Sa consistance est ferme ; à la coupe sa teinte est rousse, voisine de celle du foie.

Appareil urinaire : *Reins* un peu volumineux, 205 grammes, se décortiquent assez aisément. Pas de congestion apparente, ni de dilatation des étoiles de Verheyen. A la coupe légère stéatose ; consistance molle. Pas de saillies glomérulaires.

Capsules surrénales. Enfoncées dans le tissu cellulaire circonvoisin, difficiles à isoler, atrophiées, réduites à leur coque qui se présente creusée de cavités kystiques tapissées d'une bouillie brunâtre.

Poumons remarquablement sains.

Cœur et aorte normaux.

Système nerveux. Méninges normales : à l'incision s'écoule un peu de liquide céphalo-rachidien, peut-être un peu plus que normalement. Cerveau normal. Bulbe normal également. On a extrait le ganglion semi-lunaire droit. Il est hypertrophié, et présente des arborisations vasculaires d'un rouge violacé.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* Ce qui frappe tout d'abord, c'est l'existence d'une sclérose diffuse totale pigmentaire. La cirrhose se présente sous forme de larges tractus et de bandes minces, souvent continus, rarement isolés. Ces bandelettes fibreuses s'incurvent plus ou moins,

parfois bien régulièrement, pour circonscrire des amas arrondis de parenchyme de dimensions variables. Les uns, peu nombreux, rappellent le lobule d'une cirrhose péri-portale annulaire, avec centre sus-hépatique encore distinct, d'autres présentent la même disposition avec tractus fibreux allant d'un espace péri-portal au centre sus-hépatique circonscrivant ainsi un ou plusieurs segments. Le veine sus-hépatique est parfois spécialement et d'une façon isolée, le centre d'une travée de sclérose qui reste centrale, ou tend à rejoindre par de fins tractus les espaces portes sclérosés. Le plus souvent, les centres sus-hépatiques ne sont plus reconnaissables, et des travées fibreuses secondaires, à développement considérable, ayant tendance à s'incurver, délimitent des portions de parenchyme qui semblent erratiques et ne peuvent être comprises suivant aucune des deux ordinations comme péri-portale ou sus-hépatique. C'est-à-dire que d'une façon générale il y a une sclérose annulaire diffuse, que cette sclérose est à la fois extra et intra-lobulaire, la variété extra-lobulaire l'emportant d'ailleurs en importance sur l'autre.

A un plus fort grossissement, les ramifications de la veine-porte se montrent à peine touchées ; béantes, remplies de sang, elles paraissent confondues avec le tissu de sclérose avoisinant ; mais s'il y a périphlébite de contact, celle-ci ne les enserre pas pour les étouffer ; de plus, la paroi propre du canal veineux n'est pas en prolifération, il n'y a non plus aucun bourgeonnement intérieur qui fasse songer à l'endophlébite.

Au contraire, les artères sont fréquemment en cause : l'épaississement progressif de leur tunique interne en stratifications concentriques peut aller jusqu'à la quasi-oblitération. Les conduits biliaires des espaces ne se présentent pas toujours avec la netteté normale. Ces divers canaux biliaires ont une paroi fibreuse épaissie, souvent confondue avec la sclérose voisine, mais là encore manque la lésion interne ; l'épithélium est intact, bien nucléé, se colore vivement ; la cavité centrale est libre.

A proprement parler, la veine sus-hépatique ne prête pas à un examen détaillé ; fréquemment on en est réduit à la deviner sous forme d'une petite fente comblée de globules rouges, soit libre, soit entourée de sclérose. Plus souvent encore, on ne la retrouve plus même à l'état de vestige.

En somme, c'est une cirrhose essentiellement mixte, à ordination péri-portale prédominante, et accessoirement sus-hépatique. Dans l'espace porte, ce serait l'artère hépatique qui paraîtrait le plus directement en cause, l'élément veineux porte, et le canicule biliaire n'ayant avec la sclérose que des rapports de contiguité.

Envisageant maintenant les relations des tractus fibreux avec les trabécules cellulaires, nous voyons que la plupart du temps la bande de sclérose contourne les masses parenchymateuses plus ou moins lobulaires ou plus ou moins erratiques délimitées par la cirrhose biveineuse, sans les entamer ; il y a là comme une bordure fibreuse bien isolante, mais tout aussi souvent voit-on de larges bandes fibreuses fondamentales de fins tractus qui s'en écartent, divergent, s'anastomosent, puis viennent rejoindre plus loin la bande fibreuse initiale, en délimitant en bordure de celle-ci une, deux ou plusieurs rangées de cellules soit contiguës, soit plus ou moins dissociées par les ramifications du tractus fibreux. Sont-ce là, comme on l'a dit, des pseudo canalicules biliaires ? On y voit des cellules hépatiques bien reconnaissables, et plus spécialement couvertes de pigment.

En certains points qui sont des carrefours de réunion ou de départ de plusieurs bandes scléreuses, il se forme un véritable réseau fibreux à fines mailles embrassant soit des cellules isolées, soit des cellules groupées qui peuvent faire songer à des pseudo-canalicules. En ces points limités, il semble en résumé, qu'il se passe un morcellement progressif des amas lobulaires par envahissement latéral de l'élément fibreux qui enverrait des expansions dans le parenchyme.

Cette cirrhose a évolué par poussées successives, car, s'il existe en certains points des bandes fibreuses formées de fibrilles ondulées parallèles, représentant le tissu de sclérose définitif adulte avec de rares éléments embryonnaires, ou même sans cellules jeunes, — en bien d'autres points, les noyaux sont abondants, parfois disposés en amas nodaux, le plus souvent répartis en séries longitudinales ou circulaires suivant l'orientation du tissu fibreux.

Le pigment se trouve dans les travées fibreuses et dans les trabécules hépatiques.

Sur l'une quelconque des masses parenchymateuses circonscrites par la sclérose, on voit de fines trainées jaunâtres qui suivent les trabécules. Ce sont des amas pigmentaires qu'avec un grossissement plus fort on voit rapprochés bout à bout, et séparés latéralement par des espaces clairs dans lesquels se voient fréquemment les noyaux cellulaires ; c'est-à-dire que le plus souvent ces amas couvrent la face d'une cellule en son milieu, sans la déborder. Pourtant, en plusieurs endroits, d'ordinaire vers le centre des pseudo-lobules hépatiques, quelques amas pigmentaires convergent, se fusionnent, et forment des placards à contours plus ou moins arrondis, ou tout à fait irréguliers et en nombre variable.

Quant au pigment lui-même, il se présente sous des colorations diverses, apparaissant sous forme de granulations minuscules d'un jaune vif dans les points où il est discret, devenant jaune foncé, tirant sur le brun à mesure que l'agglomération est plus confluyente.

Dans le tissu conjonctif, la pigmentation atteint son maximum. A un faible grossissement, elle se présente sous l'aspect de taches allongées, irrégulièrement disséminées, très foncées, pouvant atteindre le brun noirâtre, et d'autant plus confluentes que l'examen porte plus spécialement sur la partie centrale des tractus conjonctifs. C'est au niveau des carrefours conjonctifs péri-portaux que la confluence est au maximum, et là, la répartition de la matière granuleuse ne paraît subordonnée à la distribution anatomique d'aucun des organes vasculaires ou des conduits biliaires normaux. Le pigment se trouve en contiguité avec leur tunique externe mais ne pénètre pas leurs parois. D'autre part, on voit bien en certains points des carrefours conjonctifs, la relation réciproque des bandes fibreuses avec les trabécules hépatiques. De fins tractus conjonctifs pénètrent entre les éléments cellulaires entourent des séries cellulaires ou des éléments isolés, et l'on peut en certains endroits, voir d'une façon très nette les phases successives de formation de la sclérose et de sa pigmentation. C'est d'abord la dissociation des travées cellulaires par les fins prolongements conjonctifs les cellules plus ou moins chargées de pigment conservant d'ailleurs leur aspect normal, — puis le tissu de sclérose s'épaissit, enserre les groupes cellulaires, — et, tandis que l'élément vivant, la cellule se modifie (atrophie, coloration moins vive du protoplasma, le noyau pouvant d'ailleurs persister fort longtemps), le pigment reste inaltéré, ses granulations se rapprochent, deviennent confluentes, et le pigment demeure seul vestige de l'existence passée de la cellule hépatique.

D'une façon générale, la cellule hépatique n'est pas profondément atteinte. Peut-être un peu réduite dans ses dimensions, elle ne présente en aucun point la moindre trace de dégénérescence granuleuse ou grasseuse ; à peine quelques cellules sont-elles plus faiblement colorées que normalement ; les noyaux sont toujours d'une évidence parfaite. Même étouffées progressivement par la sclérose, ces cellules conservent une vitalité énergique, car leur noyau est souvent bien visible fort longtemps. D'autre part, il n'y a pas traces d'une irritation proliférative quelconque. Ces cellules sont cependant touchées ; la pigmentation normale en est la preuve ; mais c'est là la seule modification fonctionnelle bien évidente.

Reins. Peu de particularités histologiques. Il n'est guère à signaler que des trainées pigmentaires en quelques points, réparties tantôt dans l'épithélium des tubes contournés, plus souvent dans celui des branches descendantes des anses de Henle. En certains points le pigment est extra-pariétal, et paraît disposé suivant un tractus capillaire. En résumé, pas de sclérose rénale, pas de pigmentation spéciale, sauf quelques parcelles évidemment en cours d'élimination.

Capsules surrénales. Toute la substance médullaire a subi un travail de désagrégation ; il ne reste que la capsule et une couche sous-jacente de la substance corticale. Or, dans les points qui confinent à la capsule, il y a des amas pigmentaires très nombreux, sans qu'il soit d'ailleurs possible d'interpréter l'ordination de la lésion. Cependant une artériole d'un certain calibre épaissie, visiblement atteinte d'endartérite et de péri-artérite montre du pigment enclavé dans sa paroi fibreuse ; et ici encore, pigmentation et sclérose se réunissent, leur mode de répartition semble dominé par la lésion artérielle.

Rate présente plusieurs plaques fibreuses de pérисplénite ancienne. Sur les coupes histologiques, au lieu de l'aspect normal, offrant des amas de sang et de leucocytes bourrant un réticulum qui devient visible après l'action du pinceau, on constate une quantité de sang et de leucocytes bien au-dessous de la moyenne, des seconds surtout. Quant à l'élément fibreux, il est considérablement augmenté. On voit des travées fibreuses irrégulièrement disséminées, en plein parenchyme ; tissu de sclérosé adulte, dont on voit d'emblée les relations intimes avec le système artériel. En effet, il n'est guère d'artéριοles qui ne soient frappées d'endartérite et de péri-artérite ; quelques-unes même sont presque oblitérées. La sclérose du système artériel, ainsi dominante, entraîne la sclérose corrélative des corpuscules de Malpighi, dont pas un ne semble avoir échappé à la transformation fibreuse. Le système veineux paraît intact.

Enfin dans ce parenchyme, il y a du pigment, en gros grains et en grains disséminés. Ce pigment est ici ce qu'il est dans le foie ; mais il y a lieu de faire remarquer qu'on ne le rencontre guère dans le tissu scléreux, mais bien dans les mailles spléniques, au contact du sang et des leucocytes. Ceci dénote bien que la pigmentation est un fait indépendant de la sclérose et que de plus elle lui est postérieure.

Pancréas. Par suite d'un accident de préparation, les coupes n'ont pu être valables pour un examen microscopique. Il n'en reste pas moins cette constatation évidente à l'œil nu : une sclérose pigmentée.

OBS. XV. — *Diabète sucré et azoturique. — Coloration bronzée de la peau.*
— *Pigmentation du foie, cirrhose hypertrophique et hépatite nodulaire.*
— *Infiltration pigmentaire des organes. — Néphrite catarrhale* (Résumé d'une observation du Dr GONZALEZ HERNANDEZ. — V. les détails in thèse de Montpellier, 1892, p. 42).

C... E... âgé de 35 ans, célibataire, cultivateur, né à Montroye, entre dans le service du professeur Grasset le 20 avril 1891.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 60 ans, à la suite d'une attaque d'épilepsie. Mère bien portante. Frère a eu des fièvres intermittentes. Sœur bien portante.

Antécédents personnels. — Accidents d'impaludisme à 17 ans, consistant en fièvres quartes contractées dans un pays à malaria, et guéries par la quinine. À 24 ans, pneumonie. Pas d'alcoolisme.

En janvier 1891 apparaissent une soif ardente, de la polyurie, et un affaiblissement considérable : on lui découvre du sucre dans les urines, et on le met au régime, vers la fin du mois. Bientôt (16 mars) crise diarrhéique déterminant une diminution du total des urines, et une amélioration passagère, à la suite de laquelle une aggravation amène le malade à l'hôpital.

Le 20 avril, jour de son entrée, aspect de dépérissement. Peau sèche, colorée en un jaune bronzé, rappelant la maladie d'Addison, avec une teinte plus accusée au mamelon et au scrotum. Le foie est gros, la rate normale. Rien dans les autres appareils. Polyurie (2 litres 1/2) avec glycosurie (150 gr.) et azoturie (60 gr.). Pendant 2 mois, et malgré les traitements, l'excrétion urinaire présente à peu près les mêmes caractères. Puis en juillet survient une période où le sucre disparaît, pour reparaitre encore à la suite d'un écart de régime, et de nouveau faire défaut après un second traitement intensif à l'extrait thébaïque associé au bicarbonate et à l'arsenate de soude.

Malgré cette absence de glycosurie le poids du malade diminue. A noter un accès de fièvre vespérale le 24 et le 25 août, dont le retour est empêché par l'administration d'un gramme de quinine. À la suite d'une diarrhée intense qui survient le 26 septembre et dure 4 jours, la faiblesse du malade s'accroît rapidement, en même temps qu'apparaissent une anorexie complète et quelques poussées de gingivite. La peau est sèche, rugueuse, bronzée. Erythème au niveau de l'hypogastre et des fosses iliaques, qui disparaît bientôt laissant à sa place une coloration plus foncée de la peau.

Pendant le mois d'octobre la cachexie s'accroît et se complète. La

peau prend uniformément la teinte bronzée. On essaye en vain des reconstituants, en supprimant le traitement du diabète : le sucre reparait en même temps que surviennent de la diarrhée et des vomissements.

Le traitement anti-diabétique ramène la disparition du sucre, mais la faiblesse est telle que tout mouvement est impossible. Quelques hématuries se produisent. En même temps disparition du réflexe patellaire, et parésie de la main et de l'avant-bras.

La mort survient le 18 janvier 1892 dans le marasme.

AUTOPSIE faite par M. le professeur KIENER, 38 heures après la mort. Peau sèche, collée aux os : teinte bronzée, d'un gris terne, surtout prononcée à la face. Le péritoine est coloré en noir ; en regardant l'épiploon par transparence, on voit que la pigmentation est formée par un fin pointillé.

Estomac. Coloration rousse surtout marquée au sommet des plis. L'intestin n'a pas été ouvert.

Pancréas. Couleur brune roux sombre, et d'une consistance un peu plus grande qu'à l'état normal. Sur la surface de section les acini sont colorés en brun, et paraissent diminués de volume par suite du développement du tissu conjonctif interlobulaire. Canal de Wirsung normal et vide. Poids : 95 grammes.

Foie, 2.250 grammes. Surface un peu chagrinée ; capsule adhérente et difficile à détacher ; le tissu crie sous le couteau. Coloration brun roux, uniforme à la surface et sur les coupes. Surface de section finement granuleuse et cirrhotique, avec granulations égales, ne se voyant qu'à la loupe. La vésicule renferme 40 grammes de bile épaisse, poisseuse, de couleur rouge brun très sombre ; densité : 1.030.

Reins. Volume normal. Capsule un peu adhérente. Couleur rousse sur les coupes, moins accusée que dans les autres organes.

Capsules surrénales. Coloration brun sombre de la substance médullaire, brun clair de la substance corticale. Volume et consistance normaux. Poids : droite 8 grammes, gauche 6 grammes.

Rate. Volumineuse, lisse, de consistance un peu molle. Coloration rouge tirant sur le roux. Poids : 370 grammes.

Poumons. Indemnes de tuberculose. Œdème des parties déclives : ilots atélectasiés d'un brun roux.

Cœur. Symphyse étendue du péricarde. Cœur en besace. Très légères indurations de la mitrale et des sigmoïdes. Paroi du ventricule un peu épaissie et présentant une coloration brun roux, uniforme très caractéristique.

Ganglions lymphatiques, thoraciques et abdominaux, sont un peu augmentés de volume, mous, d'un rouge brun sombre.

Le cerveau n'a pas été examiné.

L'examen microscopique des organes à l'état frais montre une accumulation considérable du pigment ferrugineux en granulations et en gouttelettes noircissant par le sulfure ammonique : 1° dans la rate, où l'on rencontre beaucoup de cellules renfermant 1 ou 2 globules sanguins bien conservés et de gros corps granuleux pigmentaires ; 2° dans les cellules hépatiques ; 3° dans les cellules glandulaires du pancréas ; 4° dans les ganglions lymphatiques ; 5° dans les fibres musculaires du cœur faciles à déchirer ; 6° en plus petite quantité dans les cellules épithéliales du rein.

L'examen du rein, par dissociation dans une goutte de solution iodo-durée ne montre aucune trace de glycogène.

Examen histologique des organes. Leur coupe présente une coloration rappelant celle de la rouille de fer.

Foie. A un faible grossissement on observe : une pigmentation considérable plus marquée au niveau des espaces interlobulaires et des parties qui les avoisinent, ainsi qu'une cirrhose accentuée.

a) *Cellules hépatiques.* Certains endroits du parenchyme sont plus colorés que d'autres qui tranchent par leur pâleur. En examinant de près les cellules hépatiques on voit au centre des lobules, le protoplasma cellulaire infiltré de fines granulations pigmentaires, le noyau mal coloré, refoulé à la périphérie. Ces lésions augmentent à mesure qu'on s'approche de la périphérie du lobule, où parfois les cellules privées de noyaux ne sont plus dessinées que par des masses de pigment bordées d'espaces plus clairs. Dans les parties pâles du parenchyme, les cellules sont au contraire augmentées de volume, avec peu ou pas de pigment, noyaux volumineux et formant quelquefois des groupes de 2 ou plus. Leurs trabécules sont élargies, irrégulières. Il y a, en somme, hépatite nodulaire.

On trouve dans les capillaires quelques granulations pigmentaires. Au voisinage des amas pigmentaires, on constate la présence de leucocytes très reconnaissables.

b) *Espaces portes* agrandis par le développement anormal du tissu conjonctif, communiquent entre eux, sauf quelques exceptions, par de fines bandelettes conjonctives, qui s'insinuent (peu fréquemment d'ailleurs) sous forme de pointes dans l'intérieur des lobules. Il s'agit d'une cirrhose qu'on peut appeler périlobulaire. Les canalicules biliaires n'y sont pas plus nombreux qu'à l'état normal ; il est rare de rencontrer

dans leur intérieur quelques blocs de pigment. Quelques points de leur épithélium sont infiltrés par de fines granulations de pigment ocre. La veine porte est normale, et renferme des stromata globulaires, quelques leucocytes pigmentés et des cellules de l'endothélium vasculaire. Les capillaires de l'artère hépatique paraissent normales.

Le tissu conjonctif qui forme la charpente de ces espaces est envahi par une énorme quantité de pigment qui est disposé sous forme de grosses trainées. Ces trainées sont composées de véritables blocs de pigment ocre qui par leur forme et leur disposition semblent comprises dans le réseau lymphatique de la glande. On y rencontre aussi des leucocytes dont quelques-uns sont pigmentés.

Si l'on traite les coupes par le sulfure ammonique, il se fait une coloration noire intense, et, si au lieu de les traiter par le sulfure ammonique on les traite d'abord par une solution de ferro ou ferricyanure de potassium, puis par l'acide chlorhydrique, on obtient une coloration bleu de Prusse. Ces réactions démontrent la nature ferrugineuse du pigment.

Pancréas. Grande abondance du pigment, qui est reporté dans le parenchyme et dans le tissu conjonctif. Le protoplasma des cellules glandulaires est infiltré de fines granulations jaunâtres, plus marquées dans les cellules périphériques des acini, où l'on distingue des granulations beaucoup plus grosses. Dans quelques points les cellules sont atrophiées, leur noyau est plus pâle, plus petit, et enfin on note la nécrose complète des cellules. Dans les espaces lymphatiques clairs qui bordent les acini, on trouve encore de grosses granulations pigmentaires. La plus grande partie du pigment est disposée sous forme de gros blocs formant réseau dans le tissu conjonctif qui entoure les lobules et les acini. Cette disposition et distribution du pigment montre d'une façon très évidente que son lieu d'élection est dans le système lymphatique de l'organe. La prédominance du pigment dans le système lymphatique est encore ici plus nette que dans le foie. Dans quelques canaux excréteurs on trouve du pigment, soit à l'intérieur des cellules épithéliales qui les tapissent, soit dans la lumière même de ces conduits. Mais ceci n'est pas général. Au niveau des agglomérations pigmentaires, on voit des leucocytes à leur périphérie et entre les blocs. Ce pigment présente les mêmes réactions ferrugineuses que précédemment.

Reins. Pas de coloration nette, à la coupe. En les traitant par le sulfure ammonique, au lieu de la coloration noire générale on note seulement çà et là quelques points noirs. Pas de réaction du glycogène. Au microscope, le pigment est rare, réuni en foyer, sous forme de fines

granulations infiltrant les cellules épithéliales de quelques tubes urinaires. On constate de rares granulations un peu plus grosses dans quelques glomérules. Les tubes contournés sont dilatés et leur lumière est obstruée par une masse de mucus transparent et granuleux, piquetée de granulations pigmentaires, et qui paraît se continuer avec le protoplasma de la cellule dont le bord interne n'a pas de limites précises et se confond ainsi avec l'exsudat. Il est permis de croire que le mucus vient des cellules épithéliales des tubes contournés. Le noyau de ces cellules est parfaitement coloré et paraît augmenté de volume.

Pas d'autres lésions. En somme, néphrite catarrhale due probablement à l'élimination de pigment par le rein, comme nous le prouve la présence de pigment à l'intérieur des tubes.

Ganglions lymphatiques complètement infiltrés de pigment, et l'on ne reconnaît qu'en de rares points la structure ganglionnaire. La différenciation entre les follicules et les travées médullaires n'est plus manifeste ; le pigment domine partout sous forme de blocs et de granulations ; en même temps on trouve du tissu conjonctif fibreux. On peut reconnaître quelques rares points de structure ganglionnaire à la périphérie du ganglion. Les lésions trop avancées, ne permettent pas de rechercher le processus de pigmentation ; cependant, dans les points un peu moins atteints, on voit des cellules lymphatiques remplies de granulations pigmentaires.

Cœur. Dans les coupes du cœur, regardées à un faible grossissement on peut déjà noter une infiltration considérable de pigment qui se trouve à l'intérieur même des fibres-cellules et forme des trainées dans la direction des faisceaux. Ces trainées de pigment sont formées par de fines granulations groupées pour la plupart au pourtour du noyau, dont les uns sont moins bien colorés et d'autres complètement disparus. On rencontre également des pigments sous forme de gros blocs entre les faisceaux musculaires. La striation a presque disparu et ne persiste que dans quelques points. Cette persistance paraît correspondre à une moindre infiltration pigmentaire. Pas de prolifération cellulaire ou conjonctive.

Obs. XVI. — Communiquée au Congrès de Lyon par
M. le professeur Mossé.

Le nommé R..., 39 ans, domestique, salle Saint-André, n° 12.

Antécédents. — D'après l'enquête à laquelle nous nous sommes livrés pour avoir des renseignements sur le passé du malade, R..., qui niait

tout excès aurait cependant commis de fréquents abus alcooliques et mené une vie assez heurtée. Ayant d'abord possédé une certaine aisance il a compromis son avoir, s'est éloigné des siens, a tenu un café dans un village et a fini, après avoir fait de mauvaises affaires, par occuper à Toulouse divers modestes emplois de domestique.

Comme *antécédents pathologiques*, il n'y aurait à signaler, en dehors de la maladie actuelle, que quelques rhumes facilement contractés depuis plusieurs années.

L'évolution de la maladie actuelle peut être divisée en deux périodes. L'une, dont la durée ne saurait être précisée, mais qui paraît s'être prolongée pendant plus d'un an, s'étend depuis le moment de la manifestation évidente des perturbations de la nutrition jusqu'au moment où des accidents aigus amènent le malade à demander son admission à l'hôpital.

Cette première période permet à R... de vaquer à ses occupations. Elle est marquée par divers troubles qui autorisent à reconnaître déjà à cette époque l'existence du diabète : polyurie, augmentation de la faim et de la soif, amaigrissement, diminution des forces. En même temps, la peau prend progressivement une coloration de plus en plus foncée qui vaut à R... d'être surnommé « *le mulâtre* ».

La deuxième période commence quelques jours avant l'entrée à l'Hôtel-Dieu, prend une allure rapidement grave, et en moins d'un mois aboutit à la mort. Sans cause apparente, le 1^{er} octobre 1893, R... est atteint dans la soirée d'une diarrhée intense et de vomissements qui durent toute la nuit, puis cessent. Affaibli, se sentant malade, il se présente à la consultation gratuite de l'Hôtel-Dieu le 4 octobre ; il est admis dans notre service alors dirigé par M. Rémond.

Le 17 octobre, au moment où nous en reprenions la direction, R..., dans un état d'amaigrissement extrême, semble arrivé à la dernière période de la consommation : la peau présente sur toute son étendue, une coloration noir brun de teinte uniforme. A la face interne d'une joue et de la lèvre inférieure, légère pigmentation peu marquée. Gingivite.

Appétit conservé, mais affaissement complet des forces. Pas de fièvre.

Douleurs vives dans la région de l'hypocondre droit et autour de l'ombilic. Ces douleurs existent depuis un certain temps, spontanées et réveillées par la pression. La palpation profonde ne permet de sentir, soit dans la région douloureuse, soit dans les autres régions abdominales, ni tumeur, ni empâtement plus ou moins circonscrit. Les accidents gastro-intestinaux qui ont précédé l'entrée à l'hôpital ne se sont plus reproduits. Les selles sont plutôt rares ; sans caractères particuliers.

Le foie dépasse légèrement les fausses côtes ; il ne paraît pas sensiblement augmenté de volume. De même, pas d'augmentation notable de la matité splénique. Pas d'ascite. Pas d'œdème des extrémités inférieures ni d'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané. Pas d'ictère de la conjonctive.

Quelques râles pulmonaires. Rien de particulier au cœur.

Les urines abondantes n'ont pas la teinte ictérique ; elles sont transparentes (jusqu'au moment de la mort, elles n'ont jamais été brunes, ni foncées), elles gardent sensiblement la teinte ordinaire. Leur densité est augmentée ; d'hier à aujourd'hui, 5 litres ; densité, 1030. Pas d'albumine ; notable proportion de sucre.

18 octobre. — Même état. Poids du malade, 39 kilogrammes. Urine, 4 litres 500. Densité, 1030.

19. — Urines, 4 litres 300 en 24 heures. Densité, 1028. Urée, 24 gr. 20. Sucre, 270 grammes.

21. — Muguet. Le malade éprouve une certaine peine à déglutir les aliments solides. Poudre de viande, 150 grammes, à la place de la viande crue prescrite jusqu'à ce jour. Lait, 2 litres. Pancréatine, 0 gr. 50. Café. Collutoire boraté.

21. — Urines, 4 litres 400. Densité, 1030.

23. — Urines, 4 litres 200, contenant 227 grammes de sucre.

24. — Urines, 5 litres 800, contenant 30 gr. 72 d'urée, 4 gr. 312 d'acide phosphorique et 258 grammes de sucre ; hier, la quantité de glycose excrétée dans le nychthémère précédent a été de 250 grammes. Urée, 32 grammes.

26. — L'état s'aggrave sensiblement. Le muguet augmente. La diarrhée semble avoir diminué ; le malade a uriné dans le lit. La consommation, déjà très marquée au moment où nous avons vu le malade pour la première fois, a fait de grands progrès en huit jours ; R... a sensiblement perdu de poids sous la double influence d'une alimentation insuffisante et des pertes subies par l'économie (polyurie, glycosurie, azoturie). Nous avons cherché à nourrir le malade avec de la viande crue, puis avec de la poudre de viande, du lait, etc. Pour faciliter la digestion, nous avons prescrit de la pancréatine ; mais ni la thérapeutique ni le régime alimentaire n'ont paru avoir d'effet appréciable. La mastication et la déglutition, chaque jour plus pénibles depuis l'apparition du muguet, ont augmenté l'inanition progressive du malade.

Dans la journée du 26, le coma se montre et s'accroît le lendemain. Les injections d'éther, les injections de suc pancréatique restent sans effet ; la température rectale, le 27 octobre, ne dépasse pas 33°, le pouls

est à 90 ; l'haleine a une odeur légèrement chloroformique. Mort dans le coma, le 28 octobre, à 1 heure du matin.

AUTOPSIE pratiquée le 29 octobre, 32 heures après le décès. Cadavre profondément émacié, sans aucune lésion extérieure. Coloration brun sombre généralisée à toute la surface cutanée et absolument uniforme. Pas de plaques de vitiligo. Sur le bras gauche, une zone d'un demi-centimètre carré environ présente une teinte rouge foncé. Dans la cavité buccale et sur les lèvres, on n'aperçoit pas nettement de taches bronzées caractéristiques. Pas d'hémorragies sous-muqueuses.

La peau est dure au toucher, tendue et d'une sécheresse particulière. Plusieurs fragments recueillis sur l'abdomen, la partie externe de la jambe, le doigt, etc., sont placés dans la liqueur de Muller.

CAVITÉ ABDOMINALE. — *Foie*. Volumineux, pèse 4,800 grammes, présente une teinte rouge brique foncé. La capsule de Glisson se détache difficilement ; adhère en certains points à la surface de l'organe qui est granuleuse dans toute son étendue. L'aspect général du foie est conservé ; ni déformations, ni travées fibreuses apparentes à la surface.

A la coupe, le parenchyme hépatique offre une induration et une résistance indiquant un degré de sclérose accentuée. La surface de section, examinée à la loupe, permet d'apercevoir de grands tractus conjonctifs sillonnant l'organe en tous sens, séparant des lobes et lobules de volume différent. On aperçoit en outre, de distance en distance, des points où le tissu hépatique est devenu transparent, vitreux. Dans toute l'étendue de l'organe (débité en tranches minces), on trouve disséminés quelques-uns de ces foyers, qui sont comparables à de petits blocs de gélatine fondue, puis solidifiée sous une certaine épaisseur. En certaines régions, les zones ainsi transformées atteignent un volume notable ; elles mesurent parfois 4 millimètres de longueur sur 2 ou 3 de largeur. Distribuées irrégulièrement sans topographie spéciale, elles sont cependant plus nombreuses au niveau du lobe gauche.

A simple inspection, ces zones donnent d'abord l'idée d'une dégénérescence amyloïde, mais la grande étendue des plaques, leur teinte moins brillante, enfin l'absence de la réaction iodée caractéristique, amènent bientôt à éliminer cette hypothèse. (Nous verrons plus loin que, traitées par la gomme iodée d'après la méthode d'Erlich, elles ont donné la réaction de l'*infiltration glycogénique*). L'arbre biliaire et la vésicule, qui renferme une bile visqueuse et filante, ne présentent aucune altération macroscopique.

Reins. Légèrement diminués de volume. Capsule peu adhérente ; surface lisse ; coloration grisâtre de la zone corticale.

Capsules surrénales. A l'œil nu, paraissent normales. Leurs dimensions, leur volume et leur aspect extérieur n'offrent rien de bien spécial. A la coupe, présentent simplement une teinte jaunâtre à la périphérie.

Rate. Volumineuse, surchargée de graisse. A la section, les glomérules de Malpighi paraissent plus gros qu'à l'état normal. La pulpe splénique conserve sa coloration ordinaire : elle est traversée en tous sens par des travées conjonctives constituant à leurs points de convergence des zones fibreuses blanchâtres.

Pancréas. A l'œil nu, ne paraît pas altéré dans sa forme ou ses dimensions ; sa coloration est peut-être un peu plus jaunâtre qu'à l'état normal ; sa consistance ferme et la résistance qu'il offre à la section dénotent un certain degré de sclérose. Le canal de Wirsung est perméable, il s'ouvre librement dans l'ampoule de Water.

CAVITÉ THORACIQUE. — *Poumons.* Aspect normal, excepté à la partie antérieure et supérieure où l'on constate un début d'emphysème. *Cœur.* Présente de légères adhérences du péricarde et de belles taches laiteuses. Pas de lésions orificielles. La fibre cardiaque est d'une coloration douteuse d'un rouge pâle se détachant de la teinte feuille morte des cœurs dégénérés.

Encéphale. — *Cerveau.* Rien d'anormal sur les hémisphères ; léger degré d'infiltration séreuse des méninges. Les artères paraissent avoir toute leur perméabilité. Le *bulbe*, sectionné en tranches minces, ne laisse rien apercevoir de particulier à l'œil nu.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie :* 1° Faible grossissement. La topographie de l'organe au point de vue histologique est absolument bouleversée ; de grandes travées conjonctives parcourent le tissu hépatique divisant certains lobules en îlots composés d'un petit nombre de cellules, ou bien, enserrant plusieurs lobules à la fois et rappelant alors l'aspect de la cirrhose de Hanot. Cependant cette sclérose diffuse semble correspondre plutôt au type biveineux ; elle présente plusieurs aspects différents, parmi lesquels on trouve de vrais anneaux scléreux rappelant le type de cirrhose atrophique, mais on rencontre aussi, en nombre beaucoup plus considérable, de vraies dispositions de cirrhose hypertrophique.

Au sein de ces travées, on aperçoit quelques néocanalicules biliaires peu nombreux, le plus souvent encombrés de matière pigmentaire. De distance en distance on voit, dans les espaces porte encore reconnaissables, de fins ramuscules de l'artère hépatique dont les parois paraissent épaissies. Il en est de même du système porto-biliaire dont les parois sont plus volumineuses qu'à l'état normal.

2° Fort grossissement (Zeiss DD, Oc. I). Les travées conjonctives apparaissent chargées de granulations pigmentaires. Celles-ci très nombreuses, de volume variable, d'une façon générale se rapprochent des dimensions de la cellule normale du foie. Leur orientation reproduit parfois la direction des trabécules hépatiques et suggère l'idée qu'elles ont pu être formées par des cellules épithéliales infiltrées de pigment, dégénérées sur place et envahies par les travées cirrhotiques. La coloration de cette substance pigmentaire est d'un jaune ambré, plus ou moins foncé, rappelant l'aspect du pigment sanguin ; quand les blocs sont plus considérables, ils ont une teinte *sépia*.

Les *cellules hépatiques* voisines des travées fibreuses sont en général très altérées : elles sont en effet enserrées par le processus scléreux et envahies par la substance pigmentaire qui transforme sur place plusieurs d'entre elles en blocs plus ou moins foncés. On peut les apercevoir parfois, au nombre de dix ou quinze, formant un îlot noirâtre au milieu des travées conjonctives. Les lésions des cellules éloignées des bandes scléreuses sont bien moins marquées. Le protoplasma de beaucoup d'entre elles est encore il est vrai partiellement infiltré de pigment ; mais celui-ci, peu abondant, est à l'état de fine poussière et non aggloméré en blocs. Les cellules du centre, malgré cet encombrement pigmentaire, paraissent douées de vitalité. Les cellules englobées par la sclérose semblent au contraire perdre rapidement leur autonomie.

La topographie des lésions et la distribution du pigment dans les diverses parties des préparations laissent penser que la transformation se fait dans l'ordre suivant : le pigment se montre d'abord au voisinage du noyau sous forme de fine poussière, devient plus abondant, se substitue au protoplasma et progressivement arrive à constituer ainsi de petits blocs qui ne conservent de la cellule primitive que la forme plus ou moins ressemblante et quelques débris de noyau.

De distance en distance, sur les préparations, on aperçoit de grands territoires dans lesquels les cellules ont subi une transformation spéciale. (Ces territoires correspondent aux zones transparentes constatées à l'œil nu et décrites plus haut dans la relation de l'examen macroscopique). Les cellules n'ont pas pris la coloration. Elles sont volumineuses, tuméfiées et d'une transparence remarquable. On se croirait en face de l'épithélium pavimenteux du mésentère ayant subi la nitratisation. Les cellules, accolées les unes aux autres, forment une couche uniforme, ayant perdu tout caractère de ressemblance avec les trabécules hépatiques. Nous savons déjà qu'il ne s'agit point là d'une dégénérescence amyloïde, d'après ce que nous avons dit plus haut.

Étions-nous en présence d'une dégénérescence graisseuse ou d'une tuméfaction transparente analogue à celle que l'on rencontre dans le choléra ?

L'action de l'acide osmique, auquel les coupes sont soumises avant l'inclusion dans la paraffine, ne permet de constater que quelques rares gouttelettes graisseuses et ne révèle que quelques points de dégénérescence graisseuse, sans systématisation.

En présence de ces résultats, nous soumettons la lésion à l'examen de M. Morel, professeur agrégé, chef des travaux d'anatomie pathologique, que nous prions de recevoir nos remerciements pour son obligeance. Notre collègue émet l'opinion qu'il pourrait peut-être s'agir d'une lésion analogue à celle décrite par Armanni et Ehrlich dans le rein des diabétiques, c'est-à-dire d'une infiltration par le glycogène. Sur une coupe du foie *durcie dans l'alcool*, il essaye la coloration des cellules par la gomme iodée. Celle-ci donne en effet *aux cellules* tuméfiées la teinte jaune foncé caractéristique de l'infiltration glycogénique.

Au niveau de ces zones qui sont, nous l'avons dit, nombreuses et parfois de dimensions assez étendues, on ne remarque point de pigmentation exagérée des cellules ; aussi est-il impossible d'après ce seul examen de dire s'il existe ou non une corrélation entre cette altération — déjà rencontrée chez les diabétiques sans mélanodermie — et l'infiltration pigmentaire. Nous serions plutôt disposés à y voir le résultat de l'hyperglycémie.

Pancréas. Les coupes histologiques permettent de se rendre compte que cet organe, a été lui aussi, franchement envahi par une cirrhose pigmentaire. Par places, on voit des dépôts considérables de pigment. Il est difficile de décrire une topographie systématisée pour l'infiltration, qui paraît diffuse et généralisée.

Les espaces interacineux sont sillonnés par des travées scléreuses, épaissies, au niveau desquelles on constate une infiltration pigmentaire qui s'étend aux cellules glandulaires. En outre, d'autres cellules ont subi la dégénérescence graisseuse. En un mot le pancréas, dont nous avons constaté à l'autopsie l'augmentation de consistance, offre à l'examen histologique un ensemble de lésions (épaississement des travées, néoformation du tissu scléreux, dégénérescence, envahissement des cellules par le pigment, présence de blocs pigmentaires dans les travées) qui rappellent celles du foie et permettent de dire que le pancréas est frappé tout comme cet organe d'une cirrhose pigmentaire.

Les reins présentent des lésions de néphrite diffuse. En certains points, l'épithélium est profondément abrasé, les limites cellulaires confondues,

la lumière des tubes très augmentée, parfois encombrée par des boules hyalines ou granulo-graisseuses ; en d'autres points, on aperçoit des trainées conjonctives séparant les tubes et des capsules de Bowmann épaissies.

La pigmentation de ces organes est peu accusée ; elle est localisée autour du glomérule et dans les petites artères droites. On aperçoit celles-ci encombrées de fines granulations qui n'obstruent pas cependant complètement leur lumière.

La *zone corticale*, dans sa partie la plus superficielle, prend mal la coloration à l'hématéine ou au carmin. Les cellules paraissent tuméfiées et plus transparentes qu'à l'état normal. Il est permis de les soupçonner atteintes d'infiltration glycogénique comme le foie ; mais nous ne pouvons en faire la preuve, car il n'est malheureusement pas possible de chercher à obtenir la réaction caractéristique, les pièces ayant été fixées par la liqueur de Müller.

Les *capsules surrénales* présentent une infiltration pigmentaire considérable. On aperçoit le dépôt de matière colorante dans la zone corticale où il forme un piqueté granuleux et parfois de gros blocs comme dans le foie. En ces points, les cellules n'existent plus. Elles sont infiltrées et remplacées en quelque sorte par des amas pigmentaires. Il y a à ce niveau plus que de simples embolies pigmentaires ; les cellules elles-mêmes sont lésées profondément.

La *rate* contient peu de pigment : on n'en voit que quelques débris sur une coupe assez étendue. Les blocs pigmentaires sont très nettement localisés au voisinage des artérioles. Nous n'insistons pas sur l'épaisseur des travées fibreuses formant le squelette de l'organe, nous l'avons dit plus haut, la rate était grosse, fibreuse.

Peau. Nos coupes ont porté sur des points différents (face externe de la jambe, extrémité d'un doigt). Sur toutes nous avons remarqué les mêmes lésions à des degrés à peu près semblables :

1^o *Derme.* Dans le derme, on aperçoit de multiples parcelles de matière pigmentaire. Elles apparaissent dans les fins ramuscules artériels sous la forme de petits fragments jaunâtres non coaptés, n'interceptant pas complètement la perméabilité du vaisseau.

En certains points cependant la dilatation des rameaux vasculaires en amont de ces petites masses pigmentaires est considérable. Elle donne même l'illusion d'une coupe d'angiokératome. Cette dilatation paraît être l'effet de l'encombrement du réseau capillaire dont quelques portions peuvent être plus ou moins obstruées. On constate en outre la diffusion du pigment dans le tissu cellulaire voisin des artères ; en

plusieurs points, on remarque de petits blocs déposés entre les vésicules graisseuses ou dans les travées conjonctives formant la charpente du derme.

2° *Épiderme*. A la face profonde du stratum de Malpighi, étendue seulement à la couche de cellules cylindriques reposant sur les papilles du derme, apparaît la substance pigmentaire. Elle siège exclusivement dans cette couche de cellules qui se différencient très nettement de leurs voisines. Il nous a été impossible de retrouver des grains pigmentaires dans les couches supérieures du stratum de Malpighi et naturellement dans les couches les plus superficielles.

Cette infiltration ressemble à celle que l'on a décrite dans la maladie d'Addison. Elle en diffère par la présence de nombreuses granulations de substance pigmentaire dans les vaisseaux qu'elles encombrent ; la mélanémie se rencontre rarement en effet dans la maladie bronzée.

Obs. XVII. — *Diabète sucré*. — *Hypertrophie scléreuse du foie*. — *Mélanodermie*. — *Pneumonie grippale*. — *Mort* (Observation publiée par MM. DE MASSARY et POTIER dans les *Bulletins de la Soc. anat.*, avril 1895).

Le nommé March... Pierre, âgé de 39 ans ; profession, serrurier ; entré le 13 novembre 1894, salle Bouley.

Il n'existe rien à signaler dans les antécédents de March... jusqu'en hiver 1890. Il avait toujours été d'une bonne santé et d'une constitution assez robuste pour exercer facilement son métier de serrurier. En hiver 1890, il fut atteint d'une grippe assez intense, qui le força à prendre le lit plusieurs jours. Il se rétablit cependant sans complications ; mais depuis cette époque, sa santé chancela. Il perdit sa résistance à la fatigue et éprouva souvent et sans causes des céphalées violentes. Au début, il ne fut pas tourmenté par la soif et n'eut pas de polyurie appréciable, mais déjà à ce moment il éprouva après les mictions une cuisson très grande et souffrit de plusieurs balano-posthites.

Ce n'est cependant qu'en novembre 1893 qu'éclatèrent les symptômes cardinaux du diabète. Alors survinrent une polydipsie et une polyurie intenses (environ 5 à 6 litres) et une exagération considérable de l'appétit, tandis que les forces déclinaient et que l'amaigrissement se prononçait de plus en plus.

Pendant toute l'année 1894, ces symptômes restèrent stationnaires sans qu'aucun traitement leur soit opposé.

Il est difficile de fixer la date d'apparition de la pigmentation. Il dit

bien s'être bronzé ; mais il attribuait ce fait à son métier de serrurier et ne s'en inquiétait pas. En novembre 1894, la dépression excessive des forces l'empêcha de continuer son métier et le força à venir consulter à l'hôpital Necker, où il entra dans le service de M. Rendu.

Etat actuel. — Homme de 1 m. 80, extrêmement amaigri, pesant 66 kilogrammes. Les téguments et les muqueuses sont le siège d'une pigmentation spéciale, siégeant surtout sur la face, aux lèvres, aux organes génitaux, aux mains, aux avant-bras. La faiblesse est considérable. La faim est impérieuse. Les digestions sont bonnes, mais il existe une sécheresse intense de la bouche produisant une desquamation des épithéliums et une gêne considérable dans la mastication. La soif est ardente : on peut évaluer à 7 ou 8 litres, la quantité de liquides absorbés. La quantité des urines rendues le 13 novembre est égale à 7 litres. Elles contiennent 10 grammes d'urée et 39 gr. 8 de sucre par litre ; ce qui entraîne une perte totale de 70 grammes d'urée et de 278 gr. 6 de sucre par 24 heures.

Le foie est très hypertrophié : son bord inférieur s'étend jusqu'à l'ombilic ; la forme générale de cet organe est conservée ; la consistance en est dure, résistante. L'exploration de la région hépatique ne réveille aucune douleur.

Les réflexes rotuliens sont abolis. Les poumons sont intacts. Le cœur est normal.

Traitement. — Alimentation abondante, sans régime rigoureux : les substances sucrées sont défendues, mais les féculents permis en petite quantité. Comme médicaments : 1 gramme de carbonate de lithine et 3 grammes d'antipyrine. On institua également un traitement hydrothérapique sous forme de douches et de bains sulfureux. Sous l'influence de ce traitement, le malade reprit quelques forces, sa soif diminua et son poids augmenta de 500 grammes.

7 décembre. — La quantité d'urines en 24 heures fut de 5 litres, renfermant 6 gr. 50 d'urée et 65 grammes de sucre par litre ; c'est-à-dire que la perte totale était en urée de 33 gr. 50 et en sucre de 335 grammes. Le traitement n'avait donc rien produit au point de vue de l'élimination du sucre, mais avait diminué la perte totale d'urée. De plus, l'état général était relevé, et le 20 décembre le malade sort pour reprendre son travail.

Le 24 décembre il rentre de nouveau à l'hôpital, car ses forces l'ont trahi et il ne peut plus exercer sa profession. Il reste donc dans un état stationnaire jusqu'au 14 janvier. Pendant ce temps, le régime fut le même que pendant son premier séjour. Le traitement consista en car-

bonate de citrine et arséniate de soude. Le 14 janvier March... fut envoyé à Vincennes où son séjour lui fut si peu profitable qu'il rentra une dernière fois, le 5 février à l'hôpital Necker dans un état de cachexie complète, incapable pour ainsi dire de faire le moindre effort. Il est réduit à l'état de squelette, et il semble que la pigmentation soit plus accentuée. L'appétit a diminué au point que l'alimentation ordinaire suffit ; mais l'alimentation reste vive ; de plus, la diarrhée survient.

A sa rentrée, March... ne présentait aucun symptôme thoracique, mais à cette époque sévissait une épidémie de grippe accompagnée de complications pulmonaires graves dont il fut bientôt atteint. Le 14 février on trouve le malade très abattu ; il ne répond qu'avec peine aux questions qu'on lui pose. La température monte à 39° et 39°5. Le 15 février apparaissent les signes d'une pneumonie siégeant à la base du poumon gauche. Cette pneumonie grandit peu à peu, envahit la totalité du poumon, et le 19 février le malade meurt dans le coma avec une température de 39° 2.

AUTOPSIE le 21 février 1895, 24 heures après la mort.

Foie, très augmenté de volume ; il pèse 3.275 grammes. La consistance est ferme, scléreuse. La coloration est d'un brun verdâtre tout particulier. Cette coloration s'étend uniformément à tout le parenchyme aussi bien à la surface que dans la profondeur. A la coupe, le foie est granuleux : les granulations sont de grandeur variable : les plus nombreuses sont du volume d'une lentille. Les voies biliaires sont perméables. La vésicule est saine et contient 30 centilitres cubes de bile fortement colorée en vert très foncé.

Pancréas, de volume normal et de consistance normale. Sa coloration est d'un brun roux foncé, un peu plus foncée que celle de la rouille. Sur toutes les surfaces des coupes, les lobules pancréatiques apparaissent très nettement.

Rate un peu hypertrophiée, molle et diffluente.

Reins volumineux, mais normaux. Le rein droit pèse 295 grammes, le rein gauche 290 grammes. Ils se décortiquent facilement. Leur consistance est plus molle qu'à l'état habituel.

Capsules surrénales sont entourées de tissu cellulo-adipeux, mais se reconnaissent facilement par leur coloration. Leur couleur brune tirant vers le roux, tranche en effet sur le fond jaune clair du tissu cellulaire ambiant. Leur volume et leur consistance ne présentent rien de particulier.

Tube digestif. L'estomac est légèrement dilaté, distendu par des gaz. Les parois paraissent saines. L'intestin grêle et le gros intestin présen-

tent sur leur surface péritonéale des plaques de pigmentation. L'intestin grêle contient des matières molles, colorées par la bile.

Aorte abdominale, ne présente rien d'anormal. Elle est souple ainsi que toutes ses branches.

Plexus solaire. Le ganglion semi-lunaire droit est de volume ordinaire, peut-être un peu plus petit. Le ganglion semi-lunaire gauche ne peut être trouvé; il est perdu dans une multitude de ganglions, les uns gros comme des haricots, les autres beaucoup plus petits. Les premiers sont brunâtres et sont très vraisemblablement des ganglions lymphatiques: les seconds sont des petits ganglions du plexus solaire et ne paraissent présenter aucune altération.

Poumons. La cavité pleurale gauche contient quelques centimètres cubes de sérosité roussâtre. Le poumon gauche est hépatisé dans toute sa hauteur; la pneumonie est au stade d'hépatisation rouge dans le lobe supérieur, au stade d'hépatisation grise dans le lobe inférieur. La cavité pleurale droite, de même que le poumon droit ne présentent rien d'anormal.

Le *péricarde* ne contient pas de liquide. La surface pariétale présente de nombreuses suffusions hémorragiques et quelques pigmentations brunâtres.

Cœur. La face externe porte quelques plaques pigmentées siégeant surtout le long des vaisseaux. Le myocarde est flasque, mou, mais ne présente à l'œil nu aucune altération. Les valvules sont suffisantes et souples. A la partie initiale de la crosse de l'aorte se trouvent quelques plaques d'athérome de coloration jaune et de consistance molle. Les orifices des coronaires sont perméables.

Cerveau et bulbe. Ne paraissent le siège d'aucune altération.

EXAMEN HISTOLOGIQUE par le Dr F. Potier. *Foie*. Lésions de néoformation conjonctive très accusées. De grosses travées de tissu conjonctif adulte s'irradient dans tous les sens et séparent des portions distinctes du parenchyme hépatique. Le tissu conjonctif néoformé occupe surtout les espaces portes, et suivant la conception anciennement admise, on pourrait dire qu'il rayonne de ces espaces pour se distribuer dans le reste du parenchyme. Les espaces portes voisins sont ainsi réunies par des travées fibreuses. Mais le tissu conjonctif ne pénètre pas seulement dans les fissures portes correspondant à chaque espace; il s'enfonce aussi dans les lobules et se prolonge vers les veines hépatiques centrales. De fins rameaux se rencontrent par places qui s'enfoncent dans le lobule hépatique. Ces rameaux de tissu conjonctif viennent engainer la veine centrale du lobule, qui finalement est entourée presque

partout de tissus plus finement réticulé que le tissu des espaces portes, qui paraît plus serré que le tissu péri-sus-hépatique. La description qui précède se rattache à la conception de la cirrhose-hypertrophique, cirrhose entourant, déchiquetant et envahissant le lobule normal qui est subdivisé en plusieurs îlots inégaux. Les deux systèmes veineux du foie sont entourés de tissu conjonctif, mais de plus ils sont unis entre eux par le même tissu conjonctif; il y a donc sclérose biscineuse et porto-sus-hépatique.

Au milieu du tissu conjonctif se voient de nombreux canalicules biliaires de nouvelle formation. Ces canalicules biliaires néoformés existent non seulement dans le tissu conjonctif périportal, mais dans le tissu conjonctif péri-sus-hépatique et dans le tissu conjonctif porto-sus-hépatique; somme toute, dans toutes les formations conjonctives. A un grossissement moyen les détails ci-dessus sont encore plus apparents. On voit que les vaisseaux portes et sus-hépatiques sont relativement indemnes dans leurs parois. Mais ce qui devient très marqué, c'est la disposition du pigment dans tout le parenchyme hépatique. Ce pigment resté d'un brun orangé après les diverses colorations pratiquées, occupe à la fois le parenchyme hépatique et sa charpente fibreuse. Il occupe les travées conjonctives, il infiltre les néo-canalicules biliaires, et les îlots de substance hépatique.

Ces îlots de substance hépatique présentent par places la disposition connue sous le nom d'hépatite nodulaire parenchymateuse. Les travées cellulaires sont rangées en séries presque régulièrement arquées et bien distinctes les unes des autres. Les îlots d'hépatite nodulaire sont infiltrés de pigment comme les autres portions du parenchyme.

Presque toutes les cellules hépatiques en sont infiltrées. Le pigment y paraît comme déposé, et tranche nettement sur la surface cellulaire. Il forme de petites masses le plus souvent anguleuses, de dimensions variables, quelquefois conglomérées. Un grand nombre de cellules ont conservé leurs noyaux, dont les nucléoles sont restés visibles. Toutefois quelques cellules infiltrées de pigment au même titre que les précédentes, n'ont plus de noyaux. Le protoplasma dans ces dernières cellules est granuleux, pulvérulent. Il ne semble pas qu'il y ait relation entre la dégénérescence cellulaire et l'infiltration de la cellule par le pigment.

Pancréas. Les lobules pancréatiques sont entourés de tissu scléreux. Les acini glandulaires sont infiltrés de pigment brun orangé. Le pigment est déposé dans les cellules pancréatiques comme il l'était dans les cellules hépatiques. Il en existe aussi dans le tissu conjonctif qui

entoure les acini, mais beaucoup moins que dans celui qui entoure les lobules du foie. Au niveau des acini le pigment est en gros amas, plus volumineux que ceux du foie. Les cellules pancréatiques, presque sans exception sont masquées par le pigment déposé dans leur épaisseur. Elles paraissent petites. Il est difficile de juger des altérations de leur protoplasma, le pancréas ayant séjourné quelques heures dans le liquide de Muller, et le protoplasma étant en partie digéré.

La capsule surrénale présente sur tout son pourtour un feston pigmenté qui siège dans la portion la plus externe de son parenchyme, immédiatement au-dessous de l'enveloppe de la capsule. Les granulations pigmentaires sont très nettes, et sont disposées en petits amas accolés les uns aux autres.

Les cellules du centre semblent normales ; celles de la périphérie qui sont pigmentées, ont un noyau difficile à voir ; qui reste cependant net dans plusieurs d'entre elles. Entre ces deux zones, centrale et périphérique, il existe une zone intermédiaire où les cellules ont leur protoplasma altéré, granuleux et ne présentant plus de noyau.

Peau. Certaines parties de la peau sont envahies par le pigment. Ce sont les parties sécrétantes du revêtement cutané. Quand on examine le derme, on est frappé de voir des amas pigmentaires d'un certain volume occuper de petits espaces nettement limités, tandis que dans l'intervalle de ces espaces il en existe à peine des traces. Les points colorés correspondent aux glandes sudoripares. Chacune de ces glandes est infiltrée de pigment, jusque dans son canal excréteur. Quelques glandes sébacées semblent également pigmentées, mais bien moins nettement.

Dans l'épiderme, le pigment forme une bordure nette au-dessous des cellules de la couche cornée ; les cellules de la couche profonde de Malpighi tranchent par une teinte vert-brunâtre sur le tissu ambiant.

Le ganglion semi-lunaire examiné par M. Ettlinger ne présente pas de lésions.

Les ganglions lymphatiques voisins sont infiltrés de pigment.

OBS. XVIII (inédite). — Due à l'extrême obligeance de M. FERNET et de notre excellent ami le Dr H. PAPILLON, chef du laboratoire de l'hôpital Beaujon. Qu'ils veuillent bien en agréer une fois de plus nos remerciements.

Le nommé Mart... Joseph, âgé de 29 ans, fumiste, entre le 7 novembre 1894, à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Fernet, salle Mon-

neret, lit n° 13. Il se plaint de faiblesse générale, présente un œdème des membres inférieurs très marqué, quelques troubles visuels, et ressent un peu de douleur dans les oreilles : Un lavage de ces organes fait disparaître la douleur ; la vue devient un peu plus nette, mais n'est pas tout à fait normale. Interrogé sur ses antécédents, le malade dit avoir eu une angine il y a 3 semaines. Il avait la langue sèche, crevassée, jaune brun, et de la polydypsie. Cette angine a duré 8 jours pendant lesquels le malade a été soumis au régime lacté. De plus, il a ressenti dans la région précordiale une douleur qui aurait nécessité l'application d'un vésicatoire.

Depuis, le malade a perdu ses forces, et est atteint depuis une quinzaine de jours de polyurie. L'examen des urines décèle des traces d'albumine. Le malade est éthylique : il boit 1 litre 1/2 de vin aux repas.

17 novembre. — On constate un bruit de galop du cœur, un dédoublement des deux bruits à la base. Vu la diminution du nombre des pulsations cardiaques (42), M. Fernet pense à une paralysie cardiaque résultant d'une action directe de la toxine diphtérique sur les régions centrales, le bulbe notamment.

La gorge est rincée à l'eau filtrée. Un fil de platine est promené sur les amygdales et la luette. Ensemencement sur sérum gélatinisé, sur agar, et mise à l'étuve à 35°. On ne trouve pas de bacilles de Klebs sur le sérum. Sur l'agar poussent : 1° de nombreuses colonies fines de streptocoques, en longues chainettes qu'on retrouve en particulier dans le liquide du fond des tubes de sérum ; 2° des trainées visqueuses, translucides, formées d'un bacille inégal, trapu, difficilement colorable, qui fait fermenter la lactose et qui est du *bacterium coli*.

18. — 41 pulsations. Syncope redoutée. Le malade se plaint seulement de faiblesse. On ordonne : 1° faradisation de la région précordiale ; 2° deux injections sous-cutanées de caféine ; 3° repos absolu.

19. — 40 pulsations avant, 42 pendant et après la faradisation : urines, 4.500 grammes.

20. — 41 pulsations le matin, l'après-midi 38. Urines, 4.250 grammes renfermant des traces d'albumine et 68 grammes de sucre par litre. Total : 278 grammes.

21. — Application de courants continus d'une durée de 10 minutes et dont l'intensité mesure 8 milliampères. Avant le passage du courant on compte 40 pulsations, pendant on arrive graduellement à 48, ce nombre est encore obtenu 10 minutes après l'interruption du courant. On avait eu 43 pulsations le matin. Urines, 4.500 grammes. Sucre, 84 grammes par litre. Total : 378 grammes.

24. — 44 pulsations. Le malade a été agité pendant la nuit. On cesse les injections de caféine. Urines, 4 litres. Sucre, 83 grammes par litre. Total : 333 grammes. On fait passer les courants pendant 1/4 d'heure. Dans la séance du matin, on a 48 pulsations ; dans celle de l'après-midi on atteint 47.

26. — Pulsations, 46. Urines, 4.500 grammes. Sucre, 89 gr. 40. Total : 384 gr. 50. On ordonne : sulfonal, 0 gr. 50.

27. — 46 pulsations. Urines, 6.000. Sucre, 78 gr. 14. Total : 468 gr. 80. On supprime le sulfonal et on ordonne une pilule d'extrait thébaïque.

Les jours suivants l'état reste à peu près stationnaire, sauf qu'à la suite d'injections de strychnine à la dose de 1 centigramme, les pulsations remontent pendant quelques jours pour revenir ensuite à 45.

13 décembre. — Céphalée depuis hier. Point de côté à droite sous le mamelon, sans frisson ni toux. Le pouls donne 88 pulsations, sans que la température soit élevée. A l'examen de la poitrine, on trouve les vibrations égales, la respiration un peu plus rude à la partie inférieure du poumon droit. Les quelques crépitations entendues font penser à une pneumonie, Il y a quelques crachats purulents sans caractère particulier. Bon appétit. On prescrit : Pectorale, 20 ventouses sèches, sulfonal, 0, 50, Todd et gargarisme au borax.

On supprime l'eau albumineuse, les injections hypodermiques de strychnine. Urines 6.200. Sucre, 89,95. Total : 532, 28.

14. — 70 pulsations. Le malade a eu 60 pulsations hier soir. On constate au cœur un souffle au 2^e temps, qu'on entend au niveau de l'orifice pulmonaire, et dans le 3^e espace intercostal gauche. On trouve aussi un léger souffle aortique au 2^e temps. A la base du poumon droit, on entend quelques crépitations dans les premières inspirations. Même traitement qu'hier. Urines 6.100 grammes. Sucre 74,60. Total : 461,10.

15. — 68 pulsations. Le malade se sent bien. Respiration un peu rude. Crépitations à la base droite. Urines 5200. Sucre 85,93. Total : 452. Les crachats sont purulents, renferment beaucoup de pneumocoques et de globules blancs, peu de fibrine. Inoculation d'une souris.

16. — Urines 6.100. Sucre 83,27. Total : 507,95. La souris est morte, 18 heures après l'inoculation, d'infection pneumococcique sanguine.

20. — Le malade se sent plus fort depuis 5 ou 6 jours, et cependant il avait 54 pulsations hier soir, 90 ce matin à la visite, 68 une heure après. Douleur au devant de l'aisselle droite. La respiration est pure à ce niveau. En arrière il y a de la matité dans le 1/4 inférieur du poumon droit, la respiration est bonne dans la zone de matité, au-dessus de laquelle on trouve quelques râles muqueux et des bouffées de râles

crépitants. Vibrations thoraciques peu affaiblies. Voix peut-être un peu aiguë dans la 1/2 supérieure de la matité.

Urines 5,100. Sucre 78,144. Total : 398,53.

21-27. — La quantité de sucre éliminée diminue progressivement de 465 à 274 grammes.

28. — Absence d'appétit et courbature depuis hier soir. Temp. 40°2 ; pouls 64 pulsations ; diarrhée ; œdème un peu plus considérable des jambes. Légère douleur dans la région splénique. A la base du poumon droit en arrière on trouve une zone mate dans laquelle les vibrations thoraciques sont affaiblies. A l'auscultation, on entend quelques crépitations pendant les 2 ou 3 premières inspirations seulement. On apprend que le malade s'est masturbé hier et qu'il en a l'habitude. L'urine n'est qu'à un peu plus de 1 litre, et renferme 60 gr. 71 de sucre et 14 gr. 47 d'urée.

29. — Pupilles dilatées ; langue sèche, douleurs de tête et dans les jambes. Les mouvements commandés sont exécutés avec lenteur et difficulté. Le malade a un peu mangé ; il a de la diarrhée (6 selles) qui a cessé hier et repris ce matin. Le ventre est un peu ballonné. Pouls 68 pulsations. Les urines altérées n'arrivent même pas à 1 litre et renferment 25,51 de sucre. Impulsion cardiaque affaiblie ; engorgement pulmonaire persiste.

30. — Il y a 750 grammes d'urine, renfermant 0 gr. 90 de sucre. Même état.

31. — Décès à 4 heures du matin. Il n'y a que 320 centimètres cubes d'urine, ne renfermant pas de sucre.

AUTOPSIE. — Un peu de liquide dans les 2 plèvres. *Poumons.* Congestion à la base droite

Cœur un peu hypertrophié ; valvule aortique un peu épaissie.

Abdomen. Beaucoup de liquide fibrineux ; épiploon adhérent tout autour et bridant le liquide.

Foie. Assez volumineux 1580 grammes ; surface lisse, de couleur brun foncé, un peu violacée. *Vésicule* petite, à parois très épaisses, contenant quelques centimètres cubes d'un mucus épais, trouble, de couleur jaune serin. A la coupe, le foie présente une consistance assez ferme, mais se laisse cependant pénétrer par le doigt. Pas de cirrhose bien nette à l'œil nu. Coloration uniforme roux foncé.

Pancréas. Pigmenté dans sa totalité ; pas très dur. Au niveau de la tête, quelques lobules non pigmentés. Canaux perméables.

Rate. Doublée de volume ; pas très dure ; rien de spécial.

Reins. Gros : 230 grammes chacun. Facilement décorticables. A la

coupe, différenciation extrême des deux substances ; la corticale, pâle, épaisse, un peu transparente, coupée de stries congestives ; la médullaire noire foncée à sa périphérie.

Capsules surrénales normales.

Ganglions abdominaux. Roux comme le pancréas et le foie ; les ganglions mésentériques ne sont pas pigmentés.

Bulbe. Rien à l'œil nu.

Moelle. Dilatation du canal épendymaire, analogue à la dilatation de la syringomyélie.

Rien au cerveau.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* Cirrhose annulaire à petites granulations, ayant ses points nodaux au niveau des espaces portes et des veines hépatiques. Les lobules sont tous segmentés par la sclérose. Le tissu scléreux est formé de fibres conjonctives adultes et ne contient pas d'éléments embryonnaires. La pigmentation, généralisée à tout le foie est intra-cellulaire et interstitielle. Elle est constituée par du pigment roux, noircissant sous l'action du sulfhydrate d'ammoniaque, se présentant en fines granulations ou en blocs irréguliers assez volumineux. Au niveau des cellules hépatiques, le pigment infiltre le protoplasma avec d'autant plus d'abondance que la cellule est plus éloignée du centre du lobule. En général, le noyau est visible et facilement colorable. Cependant, par place, les cellules hépatiques ont subi une véritable atrophie pigmentaire : elles sont informes, sans noyau et la disposition trabéculaire a disparu. On trouve aussi de loin en loin quelques blocs de pigment dans les capillaires radiés.

Au niveau du tissu conjonctif de la sclérose, la pigmentation est encore plus intense. Le pigment y existe en gros blocs entre les faisceaux fibreux et semble provenir de cellules hépatiques pigmentées, englobées par la sclérose, puis complètement atrophiées. Il est facile, en effet, de trouver des formes intermédiaires entre ce pigment amorphe et les cellules hépatiques adjacentes aux bandes scléreuses. En certains points, les granulations du parenchyme hépatique enserrées par la cirrhose ont subi une évolution nodulaire très nette ; les cellules hypertrophiées ne sont pas pigmentées, mais le pigment se retrouve alors dans les cellules endothéliales des capillaires sanguins.

Les canalicules biliaires sont normaux et il y a extrêmement peu de néo-canalicules. Pas de lésions artérielles, ni de dégénérescence graisseuse. Le contenu de la vésicule renferme une énorme quantité de cellules cylindriques, quelques rares leucocytes et quelques cristaux, mais pas de pigment en granulations.

Pancréas. L'altération cadavérique et les phénomènes d'auto-digestion ne permettent pas d'en faire une étude histologique détaillée. On peut cependant constater qu'il est le siège d'une sclérose assez intense et d'une pigmentation généralisée. Le pigment qui présente les mêmes caractères que dans le foie, se trouve dans les cellules pancréatiques et surtout dans les bandes de sclérose.

Ganglions abdominaux au niveau du foie et du pancréas. Pigmentation totale ; les cellules lymphatiques sont surchargées de granulations brunes masquant le noyau : il y a même du pigment libre entre les cellules. Sauf la pigmentation, la structure du ganglion est normale.

La rate, le cœur ne présentent pas de pigmentation. *Les reins*, relativement sains, contiennent de loin en loin quelques grains de pigment roux, dans les cellules des tubes contournés.

Obs. XIX due à la complaisance de M. P. MARIE, et de M. AUSCHER, que nous prions d'agréer nos sentiments reconnaissants.

Le nommé Jules C..., né à Paris, âgé de 51 ans, ébéniste, est entré le 19 mars 1893, dans le service de M. le professeur agrégé Marie, salle St-Christophe, lit n° 22.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 60 ans d'une maladie de vessie. Mère morte à 43 ans d'une attaque d'apoplexie. Reste seul de 6 frères morts en bas-âge.

Antécédents personnels. — Jusqu'à 40 ans il s'est toujours bien porté, sauf vers l'âge de 3 ans, où il a subi une maladie. A partir de 40 ans (1884) il a fait quelques excès alcooliques. A ce moment il eut une bronchite pour laquelle il a gardé le lit pendant 6 mois. Puis une fois rétabli, il a repris son travail.

Pas d'impaludisme. Le malade a perdu l'œil droit, malgré qu'il ait été soigné huit mois chez M. Panas. En 1890 lymphangite gangréneuse ouverte et guérie à l'hôpital St-Louis.

Début de la maladie actuelle. — Au mois de décembre 1894, le malade est atteint d'une grippe avec bronchite intense. Dans la convalescence de cette grippe de 15 jours, il se déclare un œdème des jambes et du ballonnement du ventre. De plus, le malade qui avait déjà un teint brun, commença à foncer encore en couleur, en même temps que se déclarèrent les signes du diabète : soif très intense (3 à 4 litres de liquide par jour), polyurie et polyphagie. Depuis le mois de décembre jusqu'à son entrée à l'hôpital, il a été soigné par des médecins du bureau de bienfaisance. Il entre dans le service le 19 mars.

État actuel. — Grande faiblesse musculaire ; gêne de la respiration, qui s'accroît après les repas, son ventre se ballonnant énormément. Cauchemars la nuit, avec réveils en sursaut. Pas de pituites matinales. Autrefois crampes et fourmillement des membres inférieurs, symptômes qui ont aujourd'hui disparu. La polyurie, la polyphagie et la polydipsie persistent depuis la grippe.

L'état général est très mauvais : maigreur extrême. La peau est sèche, très brune, bronzée, un peu bleuâtre. Cette pigmentation s'est très nettement accusée depuis la grippe, dit très bien le malade. On ne trouve pas de plaques plus colorées que le reste, ni des taches d'encre de Chine. Le scrotum n'est pas plus foncé. Les muqueuses buccales, conjonctivales, etc. ne présentent pas cette pigmentation. Température 36°4. Œdème très prononcé des jambes jusqu'aux genoux. Ventre très ballonné, avec une petite quantité de liquide ; le réseau veineux superficiel est développé. Le foie a son bord supérieur qui monte jusqu'au mamelon, mais sans le dépasser. Le bord inférieur dépasse de 2 travers de doigt le bord des fausses côtes. Il est très dur. La rate hypertrophiée à 5 travers de doigt. Peu de chose du côté des poumons, où l'on constate des signes de bronchite simple, avec crachats rares et muco-purulents, et du côté du cœur, dont la pointe bat en dedans du mamelon.

Depuis 10 ans, le malade urine 2 ou 3 fois la nuit, mais depuis la fin de décembre, il urine en grande quantité et toutes les demi-heures.

L'urine est claire, pâle, sans dépôts. Sa densité est de 1036. Pas d'albumine. Sucre 13.9638 par litre. Le malade urinant 2 litres 1/2, émet 34 gr. 80 de sucre par jour.

Les digestions sont pénibles ; ordinairement constipé, le malade a depuis 5 ou 6 jours de la diarrhée, 5 ou 6 fois par jour.

23 mars. — On le met au régime diabétique.

28. — L'œdème augmente et gagne la verge, les bourses. Dyspnée très marquée.

1^{er} avril. — Lymphangite érysipélateuse sur la peau du ventre, sans réaction générale ni douleur. Il en existe d'autres plaques aux pieds, ayant débuté entre les orteils. Le malade urine 2 litres.

15. — La température monte à 38°3, sans raison apparente. La lymphangite a disparu.

22. — A la suite d'un traitement de quelques jours par le calomel, le ventre se dégonfle notablement ; les dilatations veineuses persistent.

Le sucre a diminué notablement.

25. — Le malade a de la fièvre : 39° 4. L'urine est rougeâtre, fébrile.

Congestion pulmonaire des deux côtés. Les sommets présentent des signes de tuberculose. Eschare sacrée.

26. — Moments de délire dans la journée.

27. — Délire. Il n'y a plus de sucre dans les urines.

30. — Mort.

Recherches sur le sang et les urines durant la vie, par M. le Dr Auscher.

— Sur une préparation de sang frais, obtenue en mettant directement une goutte de sang provenant du doigt bien nettoyé sur une lame propre, puis recouvrant d'une lamelle propre, M. Auscher a trouvé au milieu d'un amas de granulations claires et transparentes (granulations fibrineuses, hémotoblastes ou débris de globules blancs) cinq petites masses pigmentaires : 3 d'entre elles étaient constituées par du pigment ocre, 2 par du pigment noir ; le plus grand de ces blocs mesurait environ $20\ \mu$, le plus petit avait à peu près le diamètre d'un globule rouge. Il ne pouvait s'agir d'impuretés introduites dans la préparation ; l'aspect en était d'ailleurs si caractéristique qu'on n'hésitait pas sur la nature de ces amas. M. le Professeur Cornil qui a vu cette préparation a fait remarquer que le pigment noir qu'on voyait dans ce cas était en amas 10 fois plus considérable que dans le sang des impaludiques ; (au moins celui de la circulation périphérique) le pigment ocre n'a pas été rencontré.

M. Auscher a également examiné les urines au point de vue du pigment, mais pendant les deux derniers jours de la vie du malade seulement. A ce moment, l'urine ne contenait plus de sucre ; à ce moment également le malade était notablement moins bronzé. Quoiqu'il en soit, il n'a trouvé ni pigment noir, ni mélanogène.

AUTOPSIE. — Quelques fragments d'organes (foie, pancréas, rate, capsules surrénales) ont pu être prélevés 3 heures après la mort.

L'autopsie méthodique a été faite 24 heures après la mort.

A l'incision de l'abdomen, il s'écoule 3 ou 4 litres d'une ascite de couleur foncée et sale (le liquide retiré du vivant du malade était de la couleur ambrée qu'on rencontre ordinairement). Coloration noire, bleutée de tout le péritoine (pariétal et viscéral), sauf au niveau du foie et de la rate, dont on ne voit d'ailleurs pas les surfaces, qui ont contracté des adhérences avec les parties voisines. Cette cavité péritonéale, ainsi noire sur sa surface interne, rappelle celle des lézards. Le grand épiploon épaissi, rétracté sous le colon transverse a contracté quelques adhérences avec la paroi abdominale antérieure. A sa surface, tranchant sur la coloration foncée, on voit des granulations de la grosseur d'une pointe à celle d'une tête d'épingle, de couleur gris clair.

Sur la coupe on ne voit pas à l'œil nu de granulations ; mais l'examen histologique nous a permis de voir des nodules tuberculeux avec leur structure tout à fait typique (cellule géante avec sa couronne de cellules épithélioïdes et embryonnaires). La paroi abdominale a une surface granitée, par suite du relief que font les innombrables tubercules qui la tapissent.

Le *foie* a contracté des adhérences avec le diaphragme d'une part et le côlon transverse de l'autre. Ces adhérences sont lâches et se brisent sans difficulté. C'est un foie plus gros et surtout plus lourd que normalement. Poids : 2.200 grammes. La surface est parsemée de nodules blancs, d'aspect cartilagineux : ce sont des fibromes glissoniens. La capsule est épaissie ; la surface du foie n'est donc pas lisse. Sur la coupe, comme à la surface, il a une couleur rouille ou ocre qui frappe. Sa consistance est très accrue ; il présente une résistance élastique sous l'ongle. Un examen un peu attentif permet de voir que la coloration n'est pas uniforme ; sur une surface de coupe on voit des réseaux d'une couleur fauve et mat, et les mailles circonscrites d'un aspect plus humide, plus translucide et dont la couleur plus jaune se rapproche de celle du foie normal : les réseaux, qui forment comme un cloisonné, répondent aux espaces portes.

Voies biliaires libres ; la *vésicule* contient une bile tout à fait décolorée.

La *rate* a des adhérences comme le foie ; mêmes fibromes à sa surface. Le volume est accru. Longueur 12 centimètres. Poids 375 grammes. A la coupe, consistance accrue, couleur ocre que l'on voit facilement occuper les travées fibreuses du foie : la pulpe elle-même est plus molle que normalement.

Pancréas extrêmement scléreux ; l'ongle n'y peut pas pénétrer ; sur une coupe, il est de couleur rouille, comme le foie et la rate.

Appareil digestif. Nulle part la coloration noire n'est plus marquée que sur toute l'étendue du tube digestif dans sa portion abdominale et surtout sur les anses de l'intestin grêle. La couleur siège dans la couche sous-séreuse. Un examen un peu attentif permet de voir dans toute la longueur de l'intestin un semis discret de granulations très petites (1/10 de millim. environ) et qu'on voit surtout à cause de leur couleur gris clair qui tranche sur le fond péritonéal noir. Les anses intestinales ne sont pas soudées entre elles ; les faces péritonéales du mésentère ont la couleur que nous avons déjà signalée : on y trouve aussi quelques granulations.

L'estomac ne présente rien de particulier à noter. La muqueuse présente des plaques ardoisées comme il arrive souvent.

Le contenu de l'intestin est jaune clair ; les matières sont molles jusqu'à l'extrémité du tube digestif. Un examen très attentif fait trouver, en deux points de l'iléon, de petites ulcérations de 1 à 2 millimètres de diamètre, cicatrisées.

Reins. Volume normal ; apparence normale.

Capsules surrénales saines.

Vessie. Coloration noire de la surface. La muqueuse présente quelques points vivement injectés sur l'une et l'autre parois. Rien à noter pour le trigone.

Prostate, vésicules séminales, testicules et canaux déférents normaux.

Cœur très petit ; semble celui d'un enfant de 14 ans. Artères très sinueuses à la surface, prouvant que ce cœur s'est atrophié. Poids 325 grammes. Par suite de l'atrophie du cœur, il s'est constitué de faux rétrécissements des orifices auriculo-ventriculaires, les appareils valvulaires sont intacts. On ne peut passer que l'extrémité de l'index dans l'orifice mitral, et 2 doigts dans l'orifice tricuspide. Parois du cœur d'épaisseur normale, relativement au volume de l'organe. Le myocarde a une teinte feuille morte extrêmement prononcée.

Système artériel. Athérome très prononcé sur tous les gros vaisseaux.

Poumons et plèvres. Adhérences lâches des deux plèvres ; on trouve dans les deux poumons les lésions d'une tuberculose pulmonaire ancienne et discrète, et aussi quelques nodules broncho-pulmonaires plus récents. Autour de ces noyaux et aussi en dehors d'eux, quelques lobules splénisés. Toutes ces lésions demandent à être cherchées, car l'immense majorité du parenchyme est saine.

Cerveau, moelle, nerfs périphériques. Le névraxe paraît normal. Pas de pigmentation anormale de l'arachnoïde ou de la pie-mère. Sur une préparation faite avec un lambeau de pie-mère, on ne constate rien d'anormal.

Système lymphatique. Les ganglions qui accompagnent le pancréas, ceux du hile du foie et de la rate sont augmentés de volume. Ils sont durs, au point que quelquefois on est obligé de se servir du marteau et d'un couteau pour les fendre. Sur la surface de coupe, on voit à partir du hile du ganglion s'épanouir d'épaisses travées fibreuses qui vont s'insérer sur la coque périphérique également très épaissie : ils ont une couleur rouille, analogue à celle du foie, etc... Cette couleur et cette consistance ne se retrouvent pas sur les ganglions contenus entre les feuillets du mésentère ; ces derniers ganglions, pour être un peu plus

gros que normalement, sont mous et gris. Les ganglions trachéo-bronchiques présentent la pigmentation ardoisée normale. Sur quelques-uns on trouve à côté du pigment charbonneux des plaques de pigment ocre. On trouve également du pigment ocre dans les ganglions paracrotidiques.

Glandes salivaires. La parotide est notablement indurée et présente la couleur ocre que nous avons signalée pour le pancréas. La sous-maxillaire présente aussi cette coloration et cette induration.

Les *muqueuses* labiale, gingivale, linguale, oculaire, sont normales.

Tous les *muscles* examinés ont une couleur feuille morte très marquée et tout à fait semblable à celle du cœur.

Examen histologique du foie. La sclérose s'est développée dans les systèmes portes. Elle se développe en attaquant les lobules par la périphérie. Ces bandes de sclérose sont tellement infiltrées de pigment qu'il est difficile en certains points de retrouver les traces des veines portes ; la disposition en quelques points de ces pigments dans les espaces portes permet de reconnaître qu'il représente les cadavres des travées hépatiques complètement transformés en blocs pigmentaires. Mais il existe du pigment qui s'est répandu à l'état pulvérulent dans les fentes conjonctives ; les cellules conjonctives en ont absorbé également, et les cellules plates inter-lamellaires qu'on trouve dans les fibromes glissoniens et dans la capsule en ont absorbé également. Il n'existe pas une seule cellule hépatique saine ; toutes sont infiltrées de pigment ; mais dans les parties les plus saines, le pigment est très fin et surtout se trouve à la périphérie du noyau. Les cellules de Kuppfer sont également pigmentées ainsi que quelques-unes des cellules de l'endothélium vasculaire. Pas d'hépatite nodulaire, mais certains fragments de lobules ont subi une transformation très intéressante. Les travées hépatiques ayant subi la transformation pigmentaire totale ou partielle, forment des cordons sinueux qui alternent et s'entrecroisent avec d'autres travées ayant subi l'atrophie hyaline dite transformation en pseudo-canalicules biliaires. Ainsi se trouvent constitués, pour ainsi dire, de petits angiomes pseudo-canaliculaires et pigmentaires. Mais, nous le répétons, sur les coupes examinées, l'architecture du foie n'est pas remaniée ; pas de transformation nodulaire. Les veines sus-hépatiques sont peu malades ; sous la capsule il existe des coupes de veines beaucoup plus nombreuses et plus larges que normalement.

CONCLUSIONS

I. — Le diabète bronzé est un syndrome clinique à manifestations très nettes, mais ne pouvant être classé sous un titre précis et définitif dans le cadre nosologique, puisqu'on ne sait encore s'il doit être considéré comme une complication du diabète, ou comme une maladie distincte, indépendante, dont le diabète serait une conséquence, et qui aurait des rapports plus ou moins directs avec le groupe des maladies à lésions pigmentaires encore peu connues.

II. — Quatre grands symptômes constituent par leur réunion les points essentiels et les traits caractéristiques de l'affection qui nous occupe. Ce sont : 1° le diabète ; 2° les troubles abdominaux, parmi lesquels la cirrhose hépatique tient le premier rang ; 3° la pigmentation cutanée ; 4° une cachexie très rapide.

III. — Les lésions peuvent, en dernière analyse, se résumer en ces deux termes : dégénérescence scléreuse et dégénérescence pigmentaire. Elles ont une prédilection très marquée pour les organes glandulaires.

IV. — Le pigment qui est répandu dans tout l'organisme est du pigment ocre, ferrugineux, d'origine hématique. Il est intra-vasculaire, intra-cellulaire et interstitiel.

V. — La pathogénie de cette affection est très discutée. Avec les réserves qu'impose l'absence de toute donnée expérimentale,

nous avons tendance à accepter la conception suivante : sous une influence encore inconnue, il se fait une active décomposition de l'hémoglobine, dont l'une des résultantes, perceptible à la vue, est constituée par le pigment qui encombre les organes, et agit sur eux à la façon de petits corps étrangers. Leur tolérance physiologique est bientôt dépassée et il en résulte les lésions de dégénérescence scléreuse et pigmentaire qui se traduisent par les symptômes décrits dans cette affection.

Vu :

Le Président de la thèse,
CORNIL.

Vu :

Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Auscher et Lopicque.** — Recherches sur le pigment du diabète bronzé. *Soc. de Biologie*, 25 mai 1895.
- Barth.** — Cirrhose hypertrophique du foie chez un diabétique. *Bulletins de la Soc. anat.*, 1888, p. 560.
- Brault.** — Communication sur les pigments. *Bulletins de la Soc. anat.*, 31 mai 1895.
- Brault et Galliard.** — Cirrhose hypertrophique pigmentaire. *Arch. de méd.*, janvier 1888.
- Chauffard.** — Cirrhoses pigmentaires. *Traité de médecine Charcot-Bouchard*, 1892, t. III, p. 891.
- Cornil et Ranvier.** — *Manuel d'histologie pathologique*, II, 1884, p. 451.
- Eiselt.** — Die Diagnose melanotischen Krebs der Urin. *Verh. d. prakt. Heilk.*, Prague, 1858, 190-192.
- Ueber Pigment Krebs. *Ibid.*, 1861, 1, XX, 87.
- Fauconneau-Dufresne.** — *Précis des maladies du foie et du pancréas*. Paris, 1865, 130.
- Fournié.** — *Contribution à l'étude de la pathologie du sympathique abdominal*. Thèse Toulouse, 1893-94, n° 37.
- Frerichs.** — *Traité pratique des maladies du foie*, édit. française, trad. DUMÉNIL et PÉLAGOT, 1877, 560.
- *Traité du diabète*.
- Glénard.** — Du diabète alcoolique dans ses rapports avec l'hépatisme. *Revue des mal. de la nutrition*, 15 déc. 1894.
- *Académie de méd.*, 22 avril 1892.
- Gilbert.** — Article « Sang ». *Traité de médecine Charcot-Bouchard*, II, p. 475.
- Gonzalez Hernandez.** — *Cachexie pigmentaire dans le diabète*. Thèse Montpellier, 1890.
- Hanot et Chauffard.** — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète bronzé. *Rev. de méd.*, 1882, p. 385.
- Hanot.** — Des différentes formes de cirrhose du foie. *Arch. gén. de méd.*, oct. 1877.

- Hanot et Schachmann.** — Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré. *Arch. de phys.*, 1^{er} sem., p. 58.
- Heurtaux.** — Art. Mélanose, *Dict. Jaccoud*.
- Kelsch.** — Mélanémie palustre. *Arch. gén. de méd.*, oct. 1880.
- Kelsch et Kiener.** — Affection paludéenne du foie. *Arch. de plup.*, 1878-79.
- *Maladies des pays chauds*, 1889.
- Kiener et Engel.** — Remarques sur les lésions de l'empoisonnement expérimental par le sulfure de carbone et le toluylendiamine. *C. R. de l'Ac. des sciences*, 12 sept. 1887, p. 463.
- Kunkel.** — *Virchow's Arch.*, LXXXI, 1880 et *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. V, 1882.
- Lagrange.** — Note sur le pigment mélanique et son mode de préparation. *J. de méd. de Bordeaux*, 1890, p. 332.
- Letulle.** — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Bulletins de la Soc. méd. des hôp.*, 1885, p. 406.
- Marie (P.).** — Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie. *Sem. médicale*, 1895, n° 27, p. 229.
- De Massary et Potier.** — Un cas de diabète bronzé. *Bull. de la Soc. anat.*, séance du 26 avril 1895.
- Mauri F.** — Contribution à l'étude de la mélanose. *Rev. méd. de Toulouse*, 1885, 545.
- Palma (Paul).** — Zwei Falle von diabetes mellitus und Lebercirrhose. *Berlin. klin. Woch.*, n° 34, p. 815, 21 août 1893.
- Perls.** — *Virchow's Archiv.*, XXXIX, 1867.
- Pollak.** — Untersuchungen über Melanurie. *Wien. med. Wochenschr.*, 1889, 1473-1515, 1556.
- Pouchet.** — Sur la formation du pigment mélanique. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1880, 1887, 164-166, 1891.
- Sur une mélamine artificielle. *C. R. Ac. des sc.*, Paris, 1891, 884.
- Quincke.** — *Virchow's Arch.*, B. XCV, 1886.
- Rémond.** — Maladie d'Addison et diabète maigre. *Languedoc médical*, 15 décembre 1893, p. 78.
- Robin.** — Art. Mélanose, *Dict. Dechambre*.
- Saundry.** — Diagnostic des cirrhoses. *Brit. med. Journ.*, 1890, p. 1457.
- Toledo y Herrarte.** — Mélanose hépatique. Thèse Paris, 1894.
- Trousseau.** — *Clin. méd.*, 2^e édition, t. II, p. 672.
- Widal (P.).** — *Traité de méd.*, I, p. 858.

Imp. G. Saint-Aubin et Thevenot. — J. THEVENOT, successeur, St-Dizier (Haute-Marne).
